

Standardisierte kinetische Modelle zur Beschreibung der Laktatkonzentrationszeitkurven nach akuter und subakuter ergometrischer Belastung, im Dauerleistungstest und im Laktat-Ischämietest

Standardised kinetic models for assessment of lactate concentration time curves in acute physical exercise, standard ergometry, steady state ergometry and lactate ischemic test

Horst Josef Koch 1

Christoph Raschka 2

1 HELIOS Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Gartenstr. 6, 08280 Aue

2 Praxis für Allgemeinmedizin, Im Igelstück 31, 36088 Hünfeld

Inhaltsverzeichnis

Deutsche Zusammenfassung	4
Englische Zusammenfassung	7
1 Einleitung	10
1.1 Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels	10
1.2 Grundlagen des akuten ergometrischen Belastungstests	12
1.3 Grundlagen des Vorderarm-Laktat-Ischämietests	14
1.4 Grundlagen des Dauerleistungstests	15
1.5 Standardergometrie in moderater Höhe	16
1.6 Fragestellungen der Arbeit	17
2. Methodik	17
2.1 Lineare und nichtlineare Regressionsverfahren	17
2.2 Deskriptive und graphische Darstellung	20
2.3 Probanden und praktische Aspekte der Laktatbestimmung	21
2.3.1 Akuter ergometrischer Belastungstest	21
2.3.2 Vorderarm-Laktat-Ischämietest	23
2.3.3 Dauerleistungstest	24
2.3.4 Standardergometrie (Stufentest) in moderater Höhe	24
3. Pharmakokinetische Modelle	25
3.1 Akuter ergometrischer Belastungstest und Ischämietest	25

3.2	Dauerleistungstest	30
3.2.1	Empirische Modelle	30
3.2.2	Mechanistisches Modell	32
3.2.3	Ausmaß der Blutlaktatbildung^	34
4	Ergebnisse: Anwendung der Modelle und Ergebnisse praktischer Beispiele	34
4.1	Akuter ergometrischer Belastungstest	34
4.2	Vorderarm-Laktat-Ischämietest	45
4.3	Dauerleistungstest	48
4.4	Standardergometrie (Stufentest) in moderater Höhe	57
5	Diskussion	64
5.1	Akuter Belastungstest	64
5.2	Vorderarm-Laktat-Ischämietest	68
5.3	Dauerleistungstest	69
5.4	Standardergometrie in moderater Höhe	70
6	Schlussfolgerung	72
7	Literatur	73

Zusammenfassung

Laktatkonzentrationszeitkurven nach akuter körperlicher Belastung und im Stufentest haben sich ebenso wie der Dauerleistungstest in der sportwissenschaftlichen Leistungsdiagnostik etabliert. Beide Verfahren erlauben, die Leistungsfähigkeit von Sportlern einzuschätzen und die Trainingsbelastung optimal entsprechend der Sportdisziplin zu steuern. Der Unterarm-Ischämie-Test dient dazu, Muskelerkrankungen auf der Basis von Laktat- und Ammoniakkonzentration zu differenzieren. Die Laktat-Konzentrations-Zeitkurven nach akuter Belastung, im Stufentest oder im Dauerleistungstest sowie im Unterarm-Ischämietest werden vorwiegend deskriptiv durch Parameter wie die maximale Laktatkonzentration oder Leistung bei bestimmter Laktatkonzentration ausgewertet. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, pharmakokinetische Modelle für auf der Laktatkonzentration basierende Tests zu prüfen und deren praktische Relevanz zu diskutieren. Dabei können der akute Belastungstest und der Vorderarm-Ischämietest wegen eines ähnlichen Laktatprofils (Peak-Kurven), der Dauerleistungstest (kumulative Kurven) und der Stufentest (stetig monoton steigende Kurven) getrennt betrachtet werden.

Die Routinelaktatprofile von 13 männlichen Freizeitsportlern (Alter: 20-35 Jahre), die sich einem 3 Minuten dauernden akuten ergometrischen Leistungstest unterzogen, wurden zur Modellbildung herangezogen. Der Unterarm-Ischämietest wurde bei acht Patienten im Alter zwischen 20 und 45 Jahren, bei denen bei Aufnahme die Verdachtsdiagnose einer Muskelerkrankung des Glukose- oder Eiweißstoffwechsels bestand, durchgeführt. Wird die Laktatkonzentrationszeitkurve, oder im Ischämietest auch der Ammoniakkonzentra-

tionzeitkurve, als Summe eines Produktions- und Eliminationsvorgangs, dargestellt, lassen sich zusätzliche Informationen gewinnen. Blutlaktatkonzentrationen ($C_b(t)$) nach akuter ergometrischer Belastung wurden mittels nichtlinearer Regression an das Grundmodell $C_b(t) = C_o + B \cdot (\exp(-L_p \cdot t) - \exp(-L_e \cdot t))$ angepasst, wobei C_o der Ruhelaktatkonzentration und B einer Konstanten entsprechen. Die Laktatproduktionsrate (L_p) und Laktateliminationsrate (L_e) differenzieren zwischen der Laktatproduktion einerseits und der Laktatelimination andererseits. Der Quotient L_p/P (P =erbrachte Leistung) stellt ein standardisiertes Maß für die Laktatproduktion im Muskel dar. Dagegen charakterisiert der Quotient L_e/P die Elimination des Laktats aus dem Blutkompartiment. Über die Beziehung $HWZ_p = \ln 2 / L_p$ und $HWZ_e = \ln 2 / L_e$ können die entsprechenden Halbwertszeiten berechnet werden. Eine reine Laktatproduktionszeitkurve ($C_p(t)$) lässt sich über die Beziehung $C_p(t) = C_b(t) + L_e \cdot (\int C_b(t) - C_o \cdot t)$ rekonstruieren und zeigt anschaulich den Verlauf der Laktatproduktion. Die Produktionszeitkurve erreicht im Verlauf der Elimination asymptotisch einen Maximalwert (P_m) und kann, identische Verteilungsvolumina des Laktats (V_{dl}) vorausgesetzt, über die Beziehung $MI = V_{dl} \cdot P_m$ Informationen über die insgesamt freigesetzte Laktatmenge (MI) geben.

19 gesunde Probanden unterzogen sich einem standardisierten Stufentest unter folgenden Bedingungen: Vor Beginn der Bergtour (Meereshöhe, SL_a), nach Ankunft auf 1700 m (1700a), nach 10tägigem moderaten Training (Bergwandern zwischen 1700 und 3000m, 6 h pro Tag) auf 1700 m (1700b) sowie nach 4 Wochen (kein spezifisches Training) erneut auf Meereshöhe (SL_b). Primäres Ziel der Auswertung war, mit der Potenzfunktion der allgemeinen Form $Y(x) = A + B \cdot X^C$ den funktionalen Zusammenhang zwischen Laktatkonzentration und Belastung bzw. Herzfrequenz und Belastung zu be-

schreiben. Neben den modellabhängigen Faktoren (Ordinatenabschnitt, Steigungsfaktor, Exponent) ließen sich durch die AUC(70-280) (Area under the curve 70 bis 280 Watt Leistung) das Ausmaß der Laktatproduktion, die entsprechende mittlere Konzentration (C_m) und durch die Laktatkonzentrationen bei 70 und 280 Watt (LT-70, LT-280) der Laktatanstieg charakterisieren.

Der Dauerleistungstest hat sich neben dem akuten ergometrischen Belastungstest in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik als Methode etabliert. Bisher konzentrierte sich die Auswertung auf die maximalen Blutlaktatkonzentrationen im steady state. Die Autoren schlagen verschiedene Modelle vor, sowohl empirische als auch mechanistische, um die Laktatkonzentrationszeitkurve im Dauerleistungstest zu beschreiben. Neben der maximalen Konzentration können nach Berechnung der Modellkurven durch nichtlineare Regression Konzentrationen zu definierten Bedingungen (z. B. LT20 = Laktat nach 20 Minuten) oder die Steigung der Kurve beurteilt werden. Darüber hinaus lässt sich die AUC (Area under the curve) als Ausmaß für die Laktatbildung während des Dauerleistungstests mit der Trapezregel bestimmen.

Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen, dass in allen Verfahren der Laktatdiagnostik, dem akuten Belastungstest, der Standardergometrie, dem Laktatischämietest und dem Dauerleistungstest, signifikante und praktikable pharmakokinetische Modelle berechnet werden können. Sie erlauben es, die Ergebnisse mittels Modellparametern zu quantifizieren und zu vergleichen.

Summary

Lactate concentration versus time curves following acute physical exercise, the standard exercise test using increasing levels of work load and the steady state exercise test have been established methods to characterise the fitness of athletes and to control training intensity. The ischemic forearm exercise test (IFET) is used to detect metabolic disorders of muscles based on lactate and ammonia concentration during exercise under ischemia. Lactate concentration curves following acute exercise, standard ergometries and steady state tests as well as IFET are generally analysed descriptively, i. e. maximum lactate concentrations or work load with regard to defined lactate concentrations are used. The primary objective of this study was to assess pharmacokinetic models for lactate in exercise tests and to discuss the relevance in sports science. For practical purpose, the models used in acute and IFET (asymmetric peak curves), the steady state exercise test (cumulative curves) and standard exercise tests (continuously increasing function) are dealt with separately.

Routine lactate profiles of 13 male nonprofessional athletes (age: 20-35) years who underwent an acute ergometry lasting 3 minutes were used to assess different pharmacokinetic models. An IFET was performed in 8 patients (Age: 20-45 years) supposed to have disorders of glucose metabolism or lack of myoadenylate deaminase. Lactate concentration versus time curves were fitted by means of non-linear regression to different kinetic models. The modified basic curve $C_b(t) = C_0 + B * (\exp(-L_p * t) - \exp(-L_e * t))$, where C_b denotes the baseline concentration, B a constant, L_e denotes the lactate elimination constant and L_p the “absorption or production” constant, yielded remarkable non-

linear regression results in for both test settings. Lactate concentration versus time curves in acute exercise tests are mostly assessed descriptively by means of parameters such as maximum concentration or workload with regard to specified lactate levels. Additional diagnostic information can be obtained, if production and elimination processes of the concentration versus time curve are separated. Production rate (L_p) and elimination rate (L_e) of lactate are to define the shape of the curve. The ratio L_p/P (P =performance, work load) , where L_p denotes the workload of the ergometer, can be considered as a standardized criterion of lactate production in the muscle. On the contrary, the ratio L_e/P characterizes the elimination process from the vascular compartment. The corresponding half-lives [T_p , T_e] are obtained using the relations $T_p = \ln 2/L_p$ and $T_e = \ln 2/L_e$. The absolute lactate production versus time curve [$C_p(t)$] is given by the following equation: $C_p(t) = C_b(t) + L_e * (\int C_b(t) - C_o * t)$. The production versus time curve reaches a maximum value (P_m) after termination of the elimination process. If lactate has identical volumes of distribution (V_{dl}), P_m characterizes the total amount of lactate production (MI) due to the relation $MI = V_{dl} * P_m$.

Nineteen healthy volunteers were exposed to a standardized exercise test at sea level (SLa), at an altitude of 1700 m before (1700a) and after a moderate 10 day mountain training (1700b), with a final control four weeks later at sea level (SLb). Vital signs, blood lactate and arterial oxygen saturation were determined prior, during or after the exercise test. The primary aim of the study was to fit the power function $Y(X) = A + B * X^C$ as a model for lactate versus workload and heart rate versus workload data. Apart from model characteristics (intercept, slope, exponent) the extent of lactate production could be estimated by the model independent characteristic AUC(70-280) (Area under the curve between 70 and 280 Watt) and the corresponding average concen-

tration (Cm). The degree of lactate increase was characterized by means of the lactate concentration at 70 and 280 Watt (LT-70, LT-280), respectively.

Apart from the standard and acute exercise test the steady state exercise test has gained increasing relevance in practice of sports medicine. So far, lactate curves of steady state tests were characterised by means of maximum. The author suggests several models, both empirical and mechanistic models, in order to fit lactate concentration versus time curves of the steady state ergometry. In addition to the maximum lactate concentration fitted nonlinear regression curves allow to assess the concentrations at defined conditions (e. g. LT20=lactate after 20 minutes of steady state workload, EC50 of the Emax model) or the slope of the curve. Moreover, the AUC(0-tx) – a measure for the extent of lactate production – can be calculated using the trapezoidal rule.

In conclusion, in all lactate based tests, acute and standard ergometry, ischemic forearm test and steady state exercise test, concentration versus time data were fitted suitable pharmacokinetic models which allow to quantify and compare the results.

1. Einleitung

1.2 Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels

Die Interpretation von Laktatkonzentrationszeitkurven auch im Hinblick auf diagnostische Implikationen beruht in erster Linie auf Zusammenhängen des Kohlenhydratstoffwechsels (Jerusalem, 1979). Wie in der Abbildung 1 dargestellt, laufen alle wichtigen metabolischen Schritte vom Glykogen bis zum Laktat im Zytosol der Muskelzelle ab. Über Pyruvat bestehen Verbindungen zum Alaninstoffwechsel und zur Harnstoffproduktion (Pyruvat-Alanin-Zyklus) und über das ADP/ATP-System ist die Glykolyse mit dem Purinstoffwechsel verbunden (Karlson et al., 1977). Ammoniak wird bei der Bildung von IMP (Inosinmonophosphat) aus AMP (Adenosinmonophosphat) freigesetzt. Aus den Metaboliten Inosin, Hypoxanthin und Xanthin entsteht letztlich Harnsäure, deren Konzentrationsverlauf ebenfalls im Rahmen der Leistungsdiagnostik eingesetzt wurde (Karlson, 1976). Ob und wieviel Laktat produziert wird, hängt davon ab, welche oxidative aerobe Kapazität zur Verfügung steht. Wird das Gleichgewicht im Sinne eines Mangels oxidativer Kapazität verschoben, wird vermehrt Laktat gebildet, um die notwendigen Energieequivalente bereit zu stellen. Eine besondere Situation liegt während des Laktatischämietests vor, da dort durch die Untersuchung selbst der aerobe Weg über die Atmungskette vorübergehend unterbrochen wird. Als Vorteil der Ischämie ist zu werten, dass sich durch diese Form der Laktatdiagnostik die anaeroben Prozesse spezifisch beurteilen lassen.

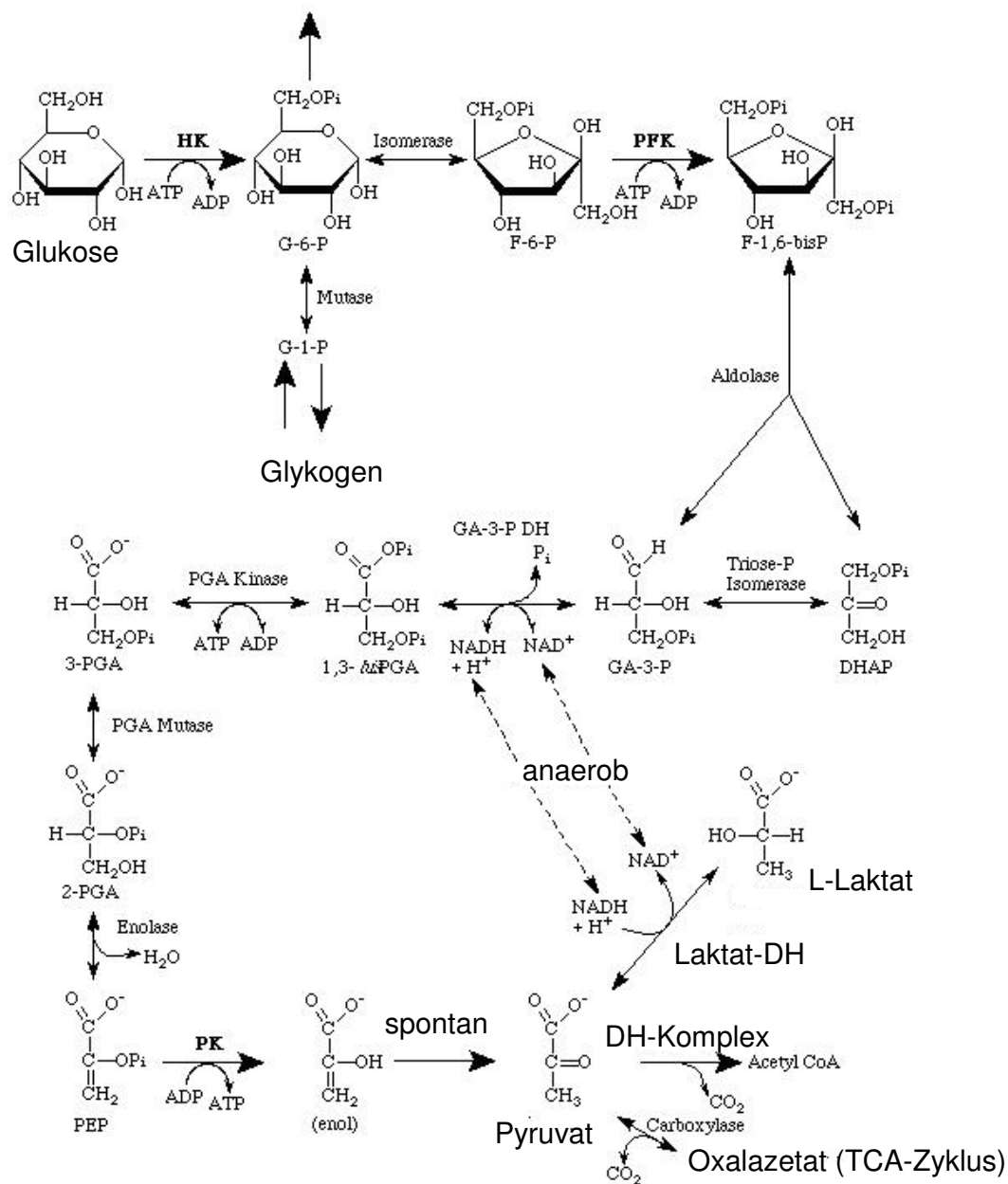


Abb. 1: Gukosestoffwechsel (modifiziert nach Newsholme und Leach, 1983).
 (Abk.: TCA Tricarbonsäure-Zyklus (Zitronenesäure-Zyklus), HK Hexoseki-
 nase, PFK Phosphofruktokinase, DHAP Dihydroxoacetonphosphat, GA-3-P
 Glycerinaldehyd-3-Phosphat, DH Dehydrogenase, PGA Phosphoglyzerat,
 PEP Phosphoenolpyruvat, PK Pyruvatkinase,

1.2 Grundlagen des akuten ergometrischen Belastungstests

Die Laktatleistungskurve gehört zu den Routineuntersuchungen in der Sportwissenschaft und ist zur unentbehrlichen Methode für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit in der sportmedizinischen Praxis geworden (Hollmann u. Hettinger, 1990; Stegemann, 1991). Darüber hinaus lassen sich Kenntnisse über die Leistungsfähigkeit mittels Modulation der Herzfrequenz (Conconi Test) und verschiedener biochemischer Parameter wie z. B. der Harnsäure oder der Kreatinkinase gewinnen (Heck et al., 1989; Green et al., 1987; Fabian et al., 1992). Aussagekräftig in Bezug auf die Leistungsfähigkeit von Leistungssportlern, aber für die sportärztliche Routine sehr aufwendig, sind Untersuchungen des Sauerstoffverbrauchs unter Belastung (Ergospirometrien). Obwohl das Konzept der aeroben und aerob-anaeroben Schwelle sich durchaus in der Praxis bewährt hat, ist dieses Konzept nicht unwidersprochen geblieben. Brookes (Brookes, 1985) bezweifelt, dass die Muskulatur im submaximalen Bereich vorwiegend anaerob arbeitet und glaubt, dass der Bezug zur Sauerstoffschuld als Grundlage für das Schwellenkonzept nicht allgemein gilt. Es gibt aber auch andere Einflussfaktoren, die die Blutlaktatkinetik verändern können. So können Lebererkrankungen und das Verhalten nach dem Leistungstest die Kurve substantiell verändern (McMaster et al., 1989; Almenoff et al., 1989). Eine umfassende Darstellung und Diskussion der Leistungsdiagnostik im akuten ergometrischen Belastungstest findet sich bei Mader et al. (1976).

Die regressionsanalytische Auswertung von akuten ergometrischen Belastungstests bietet den Vorteil, die Laktatleistungskurve zu beschreiben und

Kenngößen festzulegen. Pansold u. Mit. (1994) passten die Daten der Laktatleistungskurve an eine Exponentialfunktion der allgemeinen Form $Y=a*\exp(bx)$ an. Dabei bestimmt der Koeffizient b die Steigung der Kurve, ähnlich der Eliminationskonstanten in der Pharmakokinetik. Des weiteren können nach Anpassung der Kurve Schwellenwerte, wie z. B. der P4.0-Wert (Leistung bei 4 mmol/L) festgelegt werden. Der große Nutzen, die Konzentrationszeitkurve durch ein mathematisches Modell zu charakterisieren besteht darin, dass die einzelnen Charakteristika (Koeffizienten, Maximum der Kurve, Zeit des Maximums, etc.) unter standardisierten Versuchsbedingungen einen quantitativen intra- und interindividuellen Vergleich ermöglichen.

Pharmakokinetische Modelle in der Laktatdiagnostik gehen auf Freund und Zouloumian (1981, 1983) zurück. Die Autoren bestimmten das Nachbelastungslaktat im Blut nach einer 60 Sekunden dauernden Belastung und konnten den Laktat-versus-Zeit-Verlauf an Peakkurven der allgemeinen Form $C(t) = A1[1-\exp(-k1*t)] + A2 [1-\exp(-k2*t)] + A0$ anpassen. Diese Form der Modelle läßt sich nach Auflösen der Klammern noch allgemeiner formulieren und entspricht einer Summe von Exponentialtermen mit der Eulerschen Zahl als Basis. Die Gleichung kann physiologisch bestehend aus Anflutungsphase und Eliminationsphase interpretiert werden, deren Anstieg und Abfall jeweils durch die Konstanten („rate constants“) $k1$ und $k2$ (Dimension: 1/Zeit) charakterisiert werden. Durch die Trennung der Laktatproduktion und Elimination, die durch die jeweiligen Exponenten und die Konstanten $A1$ und $A2$ festgelegt werden, kann man theoretisch auf den Verlauf des Laktats am Produktionsort (Muskulatur) schließen. Vereinfacht dargestellt, sinkt die Laktatkonzentration im Muskelkompartiment, ähnlich der Aktivität eines radioaktiven Elements oder eines Plasmaspiegels nach intravenöser Injektion (Einkompartimentmodell, Prozesse erster Ordnung) exponentiell nach der allgemeinen

Gleichung $C(t) = C_0 \exp(-k_{el} \cdot t)$, wobei C_0 der initialen Maximalkonzentration und k_{el} der Eliminationskonstanten entspricht. Zwischen den maximalen Konzentrationen der Peakkurven (C_{max}) und der Dauer der Belastung besteht eine lineare Beziehung (Kibele, 1995). In pharmakokinetischen Kategorien gedacht, heißt dies, dass C_{max} sich proportional zur Dosis D verhält, was man auch theoretisch ableiten kann (Klotz, 1979). Die Gesetzmäßigkeiten der Pharmakokinetik lassen sich auf den Laktatverlauf nach akuter Belastung für die praktische Anwendung übertragen.

1.3 Grundlagen des Vorderarm-Laktat-Ischämie-Tests

In der neurologischen Diagnostik hat sich der Laktat-Ischämietest (Synonym: LAER-Test) zur Beurteilung von muskulären Stoffwechselerkrankungen bewährt. Bei normalem Anstieg des Laktats nach Belastung und nur geringgradigem Anstieg der Ammoniakkonzentration (weniger als 0,7 % des Laktats) liegt ein Kriterium für einen Myoadenylat-Deaminase-Mangel (MAD) vor. Die wichtigsten Symptome dieser Erkrankung sind Muskelschmerzen und Crampi bei Aussparung der Gesichtsmuskulatur (Haller u. Bertocci, 1994; Hufschmidt und Lücking, 1999). Bei Vorliegen eines Muskelphosphorylase-mangels (McArdle Erkrankung) bleibt der Laktatanstieg aus. Prinzipiell wird die Laktatproduktion im LAER-Test bei Störungen der Glykogenolyse oder der Glykolyse vermindert sein. Neben der Diagnostik muskulärer Erkrankungen spielt der LAER-Test auch in der Sportmedizin zur Differentialdiagnostik von Leistungsdefiziten eine Rolle (Fishbein et al., 1990). Bei Verdacht auf einen Defekt der Myoadenylat-Deaminase muß differentialdiagnostisch ein reduzierter Efflux von Ammoniak aus der Zelle berücksichtigt werden (Riggs et al., 1999).

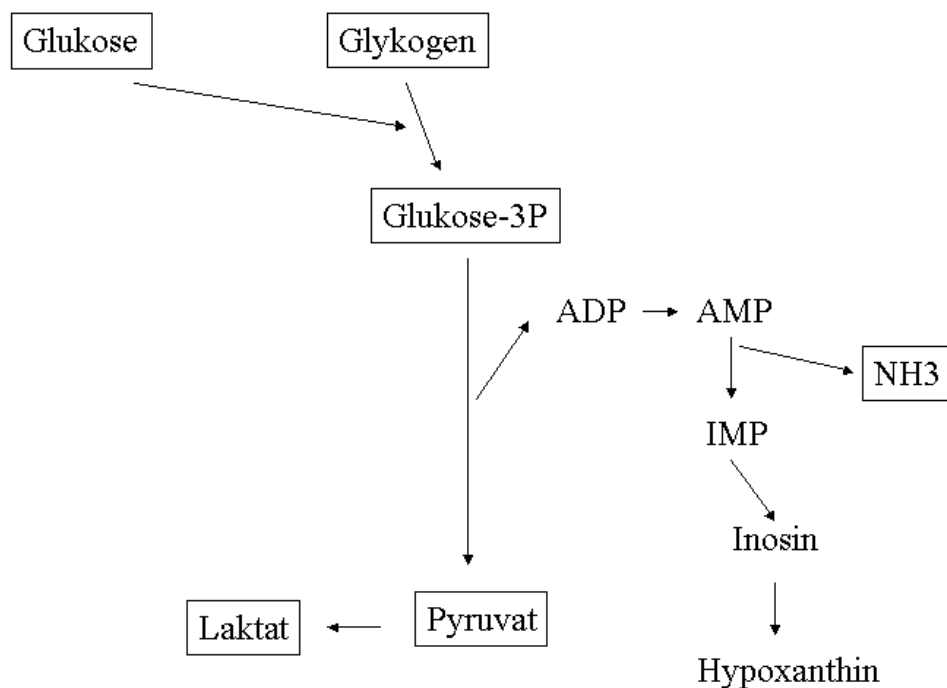


Abb. 2: Schema des Vorderarm-Laktat-Ischämietests (IMP Inositol-Monophosphat; ADP Adenosindiphosphat; AMP Adenosinmonophosphat)

1.4. Grundlagen des Dauerleistungstests

Neben den akuten ergometrischen Belastungstestverfahren haben sich Dauerleistungstests zur Leistungsdiagnostik etabliert. Sie spiegeln bei Ausdauersportarten recht gut die physiologischen Verhältnisse wider und werden meist nach einem akuten ergometrischen Belastungstest mit vordefinierten Leistungsniveaus durchgeführt (Heck et al., 1989). Als Kriterium dient in erster Linie die maximale Laktatkonzentration im steady-state (maxLass) unter konstanter Dauerbelastung für etwa 30 bis 45 Minuten.

Die genaue Analyse der Laktatkonzentrationszeitkurven im Dauerleistungstest bietet zusätzlich die Möglichkeit, ohne vorausgegangenen akuten ergometrischen Belastungstest die Leistungsfähigkeit von Sportlern zu beurteilen. Voraussetzung dafür, die Analyse von Laktatkinetikkurven vergleichen zu können, ist aber deren Standardisierung, wie dies für die akuten ergometrischen Belastungstests und die Sauerstoffkinetik erreicht wurde. Die vorliegende Arbeit stellt einige empirische Modelle zur Diskussion, die als Grundlage für eine Normierung dienen könnten, ohne konkrete konzeptuelle Vorgaben zu machen. Dabei werden zunächst die Kurven beschrieben und sekundär wird dann versucht, physiologische Korrelate gegenüberzustellen.

1.5 Akuter Belastungstest in moderater Höhe

Die Laktatleistungskurve gehört zu den Routineuntersuchungen in der Sportwissenschaft und ist zur unentbehrlichen Methode für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit in der sportmedizinischen Praxis geworden (Hollmann et und Hettinger, 1994; Stegemann 1984). Die regressionsanalytische Auswertung von akuten ergometrischen Stufentests bietet den Vorteil, die Laktatleistungskurve zu beschreiben und Kenngrößen festzulegen. Pansold u. Mit. (1994) passten die Daten der Laktatleistungskurve an eine Exponentialfunktion der allgemeinen nichtlinearen Form $Y=a*\exp(bx)$ an. Dabei bestimmt der Koeffizient b die Steigung der Kurve, ähnlich der Eliminationskonstanten in der Pharmakokinetik. Des Weiteren können nach Anpassung der Kurve Schwellenwerte, wie z. B. der $P_{4,0}$ -Wert (Leistung bei 4 mmol/L) festgelegt werden. Der große Nutzen, die Konzentrationszeitkurve durch ein mathematisches Modell zu generieren, besteht darin, dass die einzelnen Charakteristika (Koeffizienten, Maximum der Kurve, Zeit des Maximums, etc.) unter stan-

dardisierten Versuchsbedingungen einen quantitativen intra- und interindividuellen Vergleich ermöglichen.

1.6 Fragestellungen der Arbeit

Der Konzentrationsverlauf von Laktat im Blut spielt diagnostisch in der Sportmedizin eine wichtige Rolle. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, laktatkinetische Modelle für den akuten ergometrischen Belastungstest, im Stufentest und für den Dauerleistungstest sowie den Laktat-Ischämietest zu entwickeln, die den Verlauf von Laktatkonzentrationszeitkurven beschreiben. Auf der Basis dieser Modelle sollen praktikable charakteristische Kenngrößen der Blutlaktatkurven abgeleitet werden. Soweit möglich sollten auch analoge Modelle für das Herzfrequenzverhalten untersucht werden.

2. Methodik

2.1 Lineare und nichtlineare Regressionsverfahren

Eine Einführung in die Methoden der linearen und nichtlinearen Regressionsverfahren findet sich bei Box u. Draper (1987) und Zar (1984). Bei der einfachen linearen Regression wird ein funktionaler Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen Y und einer unabhängigen Variablen X („Prädiktor“) durch eine lineare Geradengleichung definiert: $Y = b_0 + b_1 \cdot X$. Die Konstanten b_0 (Achsenabschnitt auf der Ordinate) und b_1 (Steigung) werden durch das Regressionsverfahren bestimmt. Prinzipiell wird durch repetitive Rechenschritte (Iterationen) versucht, die Quadrate der Abstände zwischen

den Punkten und der angepassten Kurve („fit“) zu minimieren. Die Abstände zwischen den einzelnen Werten Y_i und dem durch die Kurve bestimmten Wert Y_m werden Residuen genannt ($R_i = Y_i - Y_m$). Die Residuen als Funktion von X sollten möglichst gleichförmig (Homoskedastizität) verteilt sein. Der empirische lineare Korrelationskoeffizient r beschreibt, wie stark die Punktwolke um die Regressionsgerade streut. Prinzipiell lassen sich immer eine Regression X auf Y und eine Regression Y auf X (häufig biologisch sinnvolle Regression) berechnen. Der Betrag von r ist umgekehrt proportional dem Öffnungswinkel zwischen den beiden Geraden (Werner, 1984).

Bei der nichtlinearen Regression wird der funktionale Zusammenhang durch eine Gleichung z. B. der allgemeinen Form $Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2^2 + \dots + b_m X_i^m$ beschrieben ($m=2$ entspricht einer quadratischen Regression). Komplexere Gleichungen, werden bei den entsprechenden Beispielen erläutert. Prinzipiell wird die nichtlineare Kurve nach einem der linearen Regression analogen Verfahren durch repetitive Schritte an die Y - X -Daten angepasst. Nichtlineare Regressionen können sowohl für eine Gruppe von Probanden (normothetisch) als auch für einen einzelnen Probanden („kasuistisch“, ideographisch) berechnet werden. Der normothetische Ansatz erlaubt im Gegensatz zum kasuistischen Ansatz statistisch extrapolierbare Aussagen über die Gesamtpopulation.

Die Methodik des mathematischen Modellierens mittels regressiver Verfahren basiert auf zwei sich ergänzenden Philosophien. Der mechanistische Ansatz versucht, die physiologischen Grundlagen aufzugreifen und davon das mathematische Modell abzuleiten. Im einfachen Beispiel des radioaktiven Zerfalls führt dieses Verfahren zur Formulierung einer Differenzialgleichung ($dN/dt = -k \cdot t$), die integriert den zeitlichen Zerfall radioaktiver Atome be-

schreibt. Der empirische Ansatz berücksichtigt zunächst die physiologischen Zusammenhänge nicht. Es wird zunächst eine Gleichung gesucht, die die Y-X-Daten beschreibt. Für das Beispiel des radioaktiven Zerfalls könnte eine solche Gleichung lauten: $N = N_0 \cdot \exp(-k \cdot t)$. Die monoton fallende Kurve könnte aber auch an ein Polynom höherer Ordnung angepasst werden. Empirische Ansätze führen vor allem dann schneller zum Ziel, wenn die zugrunde liegenden physiologischen Vorgänge nicht bekannt oder sehr kompliziert sind. Am einfachen Beispiel des radioaktiven Zerfalls wird aber auch deutlich, dass beide Ansätze zu gleichen Ergebnissen führen können und keinen Gegensatz per se darstellen.

Für die Güte der Regression wurden die F-Statistik (Varianzanalyse) für das gesamte Modell herangezogen sowie r^2 (Determinationskoeffizient, DC) und die Residuen beurteilt. Der DC gibt den Anteil der abhängigen Variablen (Y) wieder, der durch das Modell erklärt wird und beschreibt letztlich auch, wie gut die Punktwolke, wie bei der linearen Regression, durch die Regressionskurve beschrieben wird. Der nicht durch das Modell erklärte Anteil der Variabilität von Y beträgt folglich $1 - r^2$. Die Interpretation von DC ergibt sich durch seine Definition: $DC = SS_{\text{reg}} / SS_{\text{tot}}$ (SS entsprechen den jeweiligen Summen der Abstandsquadrate, bezogen auf die Regressionsgrade [SS_{reg}] bzw. die Originaldaten (SS_{tot})). Als Anhaltspunkt gilt, dass in dem Fall, in dem das Modell 50% der Variabilität erklären soll, ein Korrelationskoeffizient von etwa 0,7 Voraussetzung ist. Für jeden einzelnen Parameter eines Modells wurden der SEM (Standard Error of Mean = SD / \sqrt{MW}) sowie Konfidenzintervalle (z. B. 90% CI) angegeben. Zusätzlich wurden für einige Modelle 90- oder 95%-Konfidenz-Intervalle und Prädiktionsintervalle für die angepasste Kurve berechnet. Während sich das Konfidenzintervall auf die Lage der Regressionskurve bei wiederholten Messungen bezieht, gibt das Prädiktionsintervall

die Sicherheit an, mit der ein Datum (Y-Wert) für einen bestimmten X-Wert vorhergesagt werden kann. Es ist bei klinischen (allgemein biologischen) Untersuchungen nicht möglich, 100% der Messwerte einer Versuchsreihe zu erhalten und zu dokumentieren. Solange der Anteil fehlender Daten, wie in der vorliegenden Studie, weniger als 10% beträgt, wird das Ergebnis der Teststatistik nicht substantiell beeinflusst (Zar, 1984). Einige Verfahren (z. B. Zeitreihen) können aber nur bei lückenlosen Datensätzen berechnet werden, so dass fehlende Werte zu ersetzen sind. In dieser Arbeit wurde der Mittelwert zweier benachbarter Wertepaare herangezogen, um fehlende Werte (Anteil $< 5\%$) zu substituieren.

Für die Auswertung wurden Routinen kommerziell erhältlicher Software verwendet, wobei für bestimmte Fragestellungen in der jeweiligen Notation Gleichungen und Gleichungssysteme eingegeben wurden (Statistica, Statsoft, Tulsa, USA; Table CurveTM 2D, SPSS, Chicago, USA; BMDP-SOLO, Cork, Irland; Mathcad, Mathsoft Int., Bagshot, UK). Als Datenbank für die Rohdaten diente Microsoft Excel.

2.2 Deskriptive und graphische Darstellung

Die Ergebnisse der Kurvenanpassungen (Koeffizienten, Kenngrößen) wurden in Tabellen zusammengestellt und soweit notwendig wurden Mittelwerte und Streuungsmaße (arithmetisches Mittel MW, Median, SD, Spannweite) angegeben. Die Y-X-Daten (Laktatkonzentration versus Zeit) ließen sich als Fehlerbalken-Diagramme (Error bar plots, Mittelwert, SD) und als Korrelationsdiagramme (Punktwolke) mit der nichtlinearen (curvilinearen) Regressionskurve einschließlich der Konfidenzintervalle bzw. der Prädiktionsintervalle darstellen. Zusätzlich wurde die Laktatkonzentration als Funktion der Zeit mit

Hilfe von Polarkoordinaten (Polarplots) veranschaulicht. Dabei wird ein Punkt (X_i, Y_i) durch einen Winkel θ_i und den entsprechenden Abstand r_i vom Mittelpunkt charakterisiert. Der Vorteil dieser Darstellung liegt in der Visualisierung von Veränderungen des Kurvenverlaufs als Richtungsänderung des Polarplots.

2.3 Probanden und praktische Aspekte der Laktatbestimmung

2.3.1 Akuter ergometrischer Belastungstest

Es wurden 13 Routinelaktatprofile, die im Rahmen sportmedizinischer Leistungsdiagnostik bei männlichen Freizeitsportlern gemessen wurden, für die mathematische Modellbildung herangezogen (Alter: 20-35 Jahre; KG: 62-86 kg, Größe: 163-190 cm). Die mittleren Blutlaktatspiegel (Fehlerbalkendiagramm, MW, SD) im akuten ergometrischen Belastungstest sind als Funktion der Zeit in Abb. 2 dargestellt. Da bestimmte Modelle vollständige Konzentrations-Zeit-Profile bis 30 Minuten nach Beginn des Versuchs voraussetzten, wurden soweit notwendig fehlende Werte durch den Mittelwert zweier benachbarter Werte ersetzt (missing data management) oder nach Erreichen der Laktatruhekonzentration wurde der niedrigste gemessene Wert nach Belastung für die biometrische Auswertung herangezogen (z. B. für die Erstellung von Polarplots). Für die Berechnung der Laktatproduktionskurven wurden zwei vollständige Kinetikprofile nach Wiederholung des akuten ergometrischen Belastungstests verwendet. Für die Beschreibung und Analyse von Laktatkonzentrationszeitkurven unter Bedingungen des Dauerleistungstests wurden publizierte Daten aus der Literatur verwendet.

Tabelle 1

Anthropometrische Daten von 13 Probanden.

Prob-Nr,	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe Cm
1	27	71	172
2	24	83	190
3	26	63	170
4	21	86	189
5	20	72	177
6	28	76	181
7	31	73	180
8	35	70	177
9	27	62	163
10	33	67	168
11	23	74	176
12	25	69	172
13	25	72	175

Probanden unterschiedlicher Leistungsfähigkeit (Tabelle 1) wurden für 3 Minuten auf dem Fahrradergometer maximal belastet und Laktat wurde nach Abnahme eines Ruhewertes in regelmäßigen Abständen aus einem Ohrläppchen mittels Kapillare bestimmt (Accutrend Lactate-Reflexionsphotometer Typ Nr. 3012522, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Die maximale Belastung wurde in einem Vorversuch durch einen akuten ergometrischen Belastungstest ermittelt. Die dreiminütige Belastung im Akutversuch wurde ge-

wählt, um Bedingungen, wie sie z. B. bei einer oralen Tabletteneinnahme in Bezug auf die Pharmakokinetik vorliegen, nachzuahmen. Dadurch wird die Anwendung analoger mathematischer Modelle erleichtert. [Anmerkung: Für die Laktatkonzentration gilt die Umrechnungsformel $\text{mg/dl} * 0,11 = \text{mmol/l}$]. Der Beginn der Belastung entsprach dem Zeitpunkt $t=0$.

2.3.2 Vorderarm-Laktat-Ischämietest

Bei Patienten im Alter zwischen 20 und 45 Jahren, die zwischen 1999 und 2001 unter dem Verdacht einer Muskelerkrankung stationär aufgenommen wurden, führte man einen standardisierten Laktatischämietest durch. Die Laktat- und Ammoniakkurven wurden anonymisiert und acht Kurvenverläufe, die einen adäquaten Konzentrationsanstieg zeigten, wurden retrospektiv für nicht-lineare Regressionsmodelle verwendet.

Die Laktat- und Ammoniakbestimmungen für den Laktatischämietest wurden im Labor des Bezirksklinikums Regensburg nach standardisierten Verfahren mit spezifischen Elektroden ermittelt (Proelss und Wright, 1973; Toffaletti et al., 1992, Thomas, 1998). Die Proben wurden umgehend nach Beendigung des Versuchs zur Analyse in das Labor gegeben. [Anmerkung: Für die Laktatkonzentration gilt die Umrechnungsformel $\text{mg/dl} * 0,11 = \text{mmol/l}$]

Die Patienten werden aufgefordert, vor dem Test 2 Stunden zu ruhen am Tag der Untersuchung sich nicht anzustrengen. Ein halbe Stunde vor dem Test wird ein Zugang im vorgesehenen Unterarm gelegt und ein Ruhewert ($t=0$) abgenommen. Zunächst wird eine Blutdruckmanschette über den systolischen Wert aufgepumpt, um eine Ischämie zu erzeugen. Dann beginnt ($t=0$) der Patient mit regelmäßigen, maximal intensiven Faustschlussmanövern von

einer Minute Dauer. Die Blutdruckmanschette wird gelöst und Blut wird mindestens an folgenden Zeitpunkten entnommen: 1 min (direkt nach Ende der Ischämie), 1,5 min, 2 min, 3 min, 4 min, 6 min, 10 min und 20 min (genauer Zeitpunkt bezogen auf $t=0$ wird notiert).

2.3.3 Dauerleistungstest

Zur Modellbildung der sigmoiden Laktat-Kinetik-Kurven im Dauerleistungstest wurden publizierte Daten verwendet. Hofmann et al. (1998) untersuchten in einer Kasuistik den Einfluß verschiedener Diätformen auf die Laktatleistungskurve und die Laktatkonzentration im intensiven Dauerleistungstest bei einer Belastungsstufe von 240 W. Dabei ließ sich zeigen, dass verschiedene Diätformen die Laktatkonzentration im Blut nachhaltig beeinflussen. Die Laktatleistungskurven wurden durch "Lactate Turn Points", die mit Hilfe linearer Regression ermittelt wurden, charakterisiert. Die Daten dieser Dauerleistungstests dienten als Fallbeispiele für die nichtlinearen Regressionen, um die Modelle zu überprüfen.

2.3.4 Standardergometrie in moderater Höhe

19 gesunde Probanden (9f, 11m; KG: 74,5 (sd 18,2) kg; BMI 22,3 (sd 2,4) kg/m^2) unterzogen sich nach informiertem Einverständnis einem standardisierten Stufentest unter folgenden Bedingungen: (1) Vor Beginn der Bergtour (Meereshöhe, SLa), (2) nach Ankunft auf 1700 m (1700a), (3) nach 10tägigem moderaten Training (Bergwandern zwischen 1700 und 3000m, 6 h pro Tag) auf 1700 m (1700b) sowie (4) nach 4 Wochen (kein spezifisches Training) erneut auf Meereshöhe (SLb). Die Probanden wurden auf einem Fahrradergometer (elektrisch gebremst, Modell ELITE 3000, Firma Medizin-

Technik Wilhelm – EPL) aufsteigend in Schritten von 30 Watt zwischen 70 und 300 Watt belastet. Während des Tests wurden am Ende jeder Belastungsstufe Laktat (Gerät Accutrend Lactate®, Teststreifen Roche-Lactate®) und die Herzfrequenz (Modell S 410, Firma Polar, Finnland) gemessen. Vor jedem Test wurden zusätzlich der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung gemessen (Gerät BP 2008, Firma Braun; OXYCOUNT® mini Pulsoxymeter, Firma Weinmann). Neben der deskriptiven Darstellung als Fehlerbalkendiagramme (Mittelwert, SD) wurde für die Ergometrien der Laktapuls ($\text{Laktatpuls} = \text{Laktatkonzentration/Herzfrequenz} * 100 \text{ [mmol/SpM]}$) berechnet, um die Laktatproduktion auf die Herzfrequenz zu normieren.

3. Pharmakokinetische Modelle

3.1 Akuter ergometrischer Belastungstest und Ischämietest

Allgemeine Gleichungsmodelle

Prinzipiell handelt es sich bei den Kurven um asymmetrische Peakfunktionen, d.h. es sind sowohl ein aufsteigender (Absorptions- oder Produktionsprozess) als auch ein abnehmender Kuvenabschnitt (Eliminationsprozess) zu erkennen. Wenn man sich mit allgemeinen kinetischen Modellen beschäftigt, können prinzipiell zwei Wege beschritten werden: der empirische und der mechanistische Ansatz. Während bei der empirischen Arbeitsweise kein festes physiologisches Modell zugrunde gelegt wird, versucht der mechanistische Ansatz die physiologischen Voraussetzungen und Gesetzmäßigkeiten aufzugreifen und mittels Differentialgleichungssystemen eine allgemeingültige Beziehung zwischen der Konzentration (Y) und der Zeit (X) aufzustellen. Empirische Glei-

chungen, die häufig für analoge Probleme entwickelt wurden (Seber und Wild, 1989), beschreiben die Kurvenform zufriedenstellend und geben gelegentlich auch Hinweise, welche physiologischen Vorgänge sich hinter dem Kurvenverlauf verbergen können. Polynome und rationale Gleichungssysteme erlauben praktisch, je nachdem wie viele Terme und Konstanten man zulässt, jede Y-X-Punktwolke funktional zu beschreiben, wobei die Bedeutung der einzelnen Komponenten bei Polynomen höheren Grades verständlicherweise nicht mehr nachvollzogen werden kann. Eine Sonderstellung nehmen sog. Spline-Funktionen ein, die durch jeden Punkt (X_i, Y_i) gehen. Sie können dafür eingesetzt werden, Gesetzmäßigkeiten von biologischen Kurven, die schwer anzupassen sind, über Glättungsprozeduren zu erkennen. In der vorliegenden Arbeit wurde die kubische Spline-Interpolation verwendet, wobei jeweils drei Punkte durch ein Polynom verbunden werden.

Gleichungen, die sich für die nichtlineare Regression als geeignet erwiesen haben, sind nachfolgend, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, aufgeführt. Es handelt sich dabei um stetige Funktionen, die zunächst monoton steigen und nach Erreichen eines Maximums monoton fallen. Weiterhin ist allen gemeinsam, dass sie einen physiologischen Initialwert ungleich Null (Minimum der Funktion, „Cmin“) berücksichtigen (Konventionen: \wedge = „hoch“; a, b, c, sind Konstanten, Multiplikationszeichen „*“ wird weggelassen, y = y(x) = abhängige Variable, x = unabhängige Variable). Einige Gleichungen enthalten ein Verzögerungsglied („time lag“, Bsp: X-c). Zur Identifikation der Gleichungen sind die Kurzbezeichnungen in Klammer angegeben.

1. $y = a + b \exp(-(x-c)/d) (1 - \exp(-(x-c)/d))^e / (e^e (e+1)^{-(e-1)})$
[gamma]
2. $y = a + b (1 - \exp(-cx) - d (1 + (c \exp(-nx) - n \exp(-cx)) / (n-c)) / n)$

wobei $n = d+e$ [int equil]

$$3. \quad y = a + b (d+e) (1 - \exp(-(x-c)/d)) \exp(-(x-c)/e) / (\exp(-d(\ln(d+e) - \ln(d)))/e) \quad [\text{pulse wid2}]$$

$$4. \quad y = a + b \exp(-\ln(2) \ln(1+(x-c) (e^2-1) / (d e))^2 / \ln(e)^2) \quad [\text{log norm4}]$$

$$5. \quad y = a + b n^{(e/2-1)} \exp(-n/2) / [(e-2)^{(e/2-1)} \exp(-e/2+1)]$$

$$n = (x-c+d(e-2))/d \quad [\text{chi squ}]$$

$$6. \quad y = a + [b/(1+\exp(-(x-c+d/2)/e))] [1-1/(1+\exp(-(x-c-d/2)/f))] \quad [\text{ADS}]$$

$$7. \quad y = a + b n(1-n)^e / (e^e (e+1)^{-(e-1)}) \quad n = \exp(-(x-c)/d)$$

$$[\text{pulse pow}]$$

$$8. \quad y = a + b \exp(-cx) - d \exp(-ex)$$

(modifizierte Bateman-Gleichung ; s.u.)

Ableitung eines Kompartimentmodells

Die Blutlaktatkonzentrationen ($C_b(t)$) nach akuter Belastung wurden mittels nichtlinearer Regression an verschiedene Modelle angepaßt. Das folgende kinetische Modell lässt sich aus folgender Differentialgleichung ableiten, die Massenbilanz zwischen Absorption ($L_p \cdot M_r$; M_r = zu resorbierende Menge)

und Elimination ($Le \cdot Me$, Me zu eliminierende Menge, Mb = aktuelle Menge im Blut) :

$$dMb/dt = Lp \cdot Mr - Le \cdot Me$$

Die allgemeine Lösung lautet:

$$Mb(t) = A \cdot \exp(-Lp \cdot t) - B \cdot \exp(-Le \cdot t) + C \quad (A, B, C \text{ Konstanten})$$

Unter Berücksichtigung der Beziehung $Mb/Vd = Cb$ lässt sich das pharmakokinetische Grundmodell $Cb(t) = Co + B \cdot (\exp(-Lp \cdot t) - \exp(-Le \cdot t))$ analog zur Bateman-Funktion herleiten, mit dem Unterschied, dass die Ruhelaktatkonzentration Co zum Zeitpunkt $t=0$ („Integrationskonstante“) berücksichtigt wird. Sie bietet die Möglichkeit, Laktatproduktion (Lp) und Laktatelimination (Le) entsprechend einem Kompartimentmodell [Für eine i.v.-Gabe entspricht die Gleichung einem 2-Kompartimentmodell, für eine orale Gabe einem 1-Kompartimentmodell] zu interpretieren. Dabei entsprechen Co der Ruhelaktatkonzentration und B einer Konstanten. Das Ausmaß der gesamten Laktatproduktion wird in Analogie zur pharmakokinetischen Praxis durch die Fläche unter der Kurve bis zum letzten Messzeitpunkt t_{last} ($AUC(0-t_{last})$) beschrieben, die mittels der Trapezregel berechnet wird (Klotz, 1979). Im Dauerleistungstest (s. u.) wird die AUC bis zu einem geeigneten Zeitpunkt (z. B. 40 Minuten) berechnet. Falls absolute Werte verglichen werden, sollte die Excess-AUC berechnet werden, die das vorhandene Ruhelaktat berücksichtigt:

$$\text{Excess-AUC}(0-t_{last}) = AUC(0-t_{last}) - (Co \cdot t_{last}).$$

Einfache Kenngrößen, welche die Geschwindigkeit der Laktatproduktion beschreiben, sind die maximale Konzentration C_{max} und der dazugehörige

Zeitpunkt t_{max} . Ein weiteres Maß, das die Geschwindigkeit der Laktatbildung beschreibt, ist der Quotient $C_{max}/AUC(0-t_{last})$ (Endrenyi et al., 1991). Ein Vorteil dieser Kenngröße ist, dass sie einfach zu berechnen ist und die Dimension einer Geschwindigkeit (1/Zeiteinheit) hat.

Die Laktatproduktionsrate (L_p) und Laktateliminationsrate (L_e) differenzieren zwischen der Laktatproduktion einerseits und der Laktatelimination andererseits. Der Quotient L_p/P (P =erbrachte Leistung) stellt ein standardisiertes Maß für die Laktatproduktion im Muskel dar. Dagegen charakterisiert der Quotient L_e/P die Elimination des Laktats aus dem Blutkompartiment. Über die Beziehung $HWZ_p = \ln 2/L_p$ und $HWZ_e = \ln 2/L_e$ können die entsprechenden Halbwertszeiten berechnet werden.

Ein weiterer Vorteil eines Kompartimentmodells ist, dass es über den nachfolgend beschriebenen Ansatz erlaubt, die Konzentrations-Zeit-Kurve in Produktions- und Eliminationskurven zu trennen. Eine reine Laktatproduktionszeitkurve ($C_p(t)$) lässt sich über die Beziehung $C_p(t) = C_b(t) + L_e \cdot (\int C_b(t) - C_o \cdot t)$ rekonstruieren und zeigt anschaulich den Verlauf der Laktatproduktion. Dabei wird der quasi eliminierte Anteil der Konzentrations-Zeit-Kurve dazu addiert, wobei vom Integral die jeweils basale Fläche $C_o \cdot t$, die nicht in die Laktatkinetik involviert ist, abgezogen wird. Die Produktionszeitkurve erreicht im Verlauf der Elimination asymptotisch einen Maximalwert (P_m) und kann, identische Verteilungsvolumina des Laktats (V_{dl}) vorausgesetzt, über die Beziehung $M_l = V_{dl} \cdot P_m$ Informationen über die insgesamt freigesetzte Laktatmenge (M_l) geben.

3.2 Dauerleistungstest

3.2.1 Empirische Modelle

Im Gegensatz zur akuten Belastung und dem Laktatischämietest verlaufen die Kurven im Dauerleistungstest sigmoidal ansteigend (generell „kumulativ“) einem Maximum zu. Um den Verlauf der Laktatkonzentrationszeitkurve unter konstanter Belastung zu beschreiben, bewähren sich empirische nichtlineare Regressionsmodelle, die sich mathematisch von unterschiedlichsten Funktionen ableiten. Empirische Modelle versuchen, die Daten eines physiologischen Vorgangs ohne Herleitung über physikochemische Grundannahmen durch flexible mathematische Beziehungen so darzustellen, dass eine optimale Anpassung der Daten an das Modell möglich ist. Obwohl keine theoretischen Voraussetzungen gefordert werden, ist es von Vorteil, wenn sich Änderungen der Kurvenform spezifisch auf die Modellparameter auswirken und somit interpretierbar werden. Im folgenden schlägt der Autor einige Modelle vor, die prinzipiell geeignet sind, die sigmoiden Laktatkinetikkurven im Dauerleistungstest mathematisch darzustellen.

Wachstumskurven wie die logistische Wachstumskurve werden häufig herangezogen, um biologische Vorgänge, die sich von einem Ausgangswert auf einen Maximalwert zu bewegen, zu beschreiben (Batschelet, 1980). Die allgemeine Form der logistischen Wachstumskurve mit 4 Parametern lautet:

$$Y = A + (B - A) / (1 + C \cdot \exp(-DX))$$

Der Parameter A verschiebt die Kurve vertikal auf der Ordinate und berücksichtigt somit den Ausgangswert. Der Parameter D sagt etwas über die Steigung der sigmoiden Kurve aus, B entspricht dem Maximum der Kurve.

Das Richards-Wachstumsmodell hat sich ebenfalls bewährt, um monoton steigende Vorgänge in der Physiologie zu charakterisieren (Seber und Wild, 1989). Günstig ist dieses Modell für Vorgänge, die sich aus einem monoton steigenden Abschnitt und einem relativ konstantem Anteil zusammensetzen. Das Richards-Modell wird durch folgenden Ausdruck definiert:

$$Y=A*[(1+(B-1)*\exp(-C(X-D)))]^{(1/(1-B))}$$

C charakterisiert den Anstieg des monoton steigenden Abschnitts der Kurve und A bzw. B reflektieren den Wertebereich der Funktion. D verschiebt die Kurve auf der X-Achse, so dass sich Verzögerungen des Kurvenanstiegs („lag time“) graphisch darstellen lassen.

Eine weitere geeignete, sigmoide Kurvenform wäre die modifizierte Hill-Kurve der allgemeinen Form

$$Y=A*X^B/(C+X^B) + D,$$

die gerne für die Beschreibung von Sättigungskinetiken in der molekularen Pharmakologie oder Physiologie (z. B. Sauerstoffsättigungskurve) herangezogen wird (Nuhn und Hoffmann, 1984). Die Korrektur D wurde vorgenommen, um den initialen Blutlaktatspiegel vor Beginn des Leistungstests zu berücksichtigen. A entspricht der maximalen Laktatkonzentration, C der Zeit bei

halbmaximaler Konzentration ("EC50") und der Exponent B ("shape factor") legt die sigmoide Form der Kurve fest.

Eine rein empirische Beschreibung des Kurvenverlaufs lässt sich mit Hilfe von Polynomen oder noch besser mit dem Quotienten zweier Polynome erreichen. Diese Regressionsmodelle bieten den Vorteil der großen Flexibilität, insbesondere mit steigender Anzahl der Terme. Sie erlauben aber meist keine Interpretation der Koeffizienten. Allerdings können auch mit diesen Modellen Laktatwerte nach vorgegebenen Zeitpunkten im Dauerleistungstest (z. B. LT10, LT20) bestimmt werden, um objektiv zwischen den Versuchsbedingungen zu vergleichen.

Der Vorteil von Wachstumskurven, die den sigmoiden Verlauf der Laktatkonzentrationszeitkurve ideal wiedergeben, liegt darin, dass die einzelnen Parameter direkt gedeutet werden können. Ausgangswert der Laktatkonzentrationszeitkurve, Steigung, Maximum und Wendepunkt können definiert werden. Darüber hinaus können aus der angepassten Kurve spezifische Laktatkonzentrationen (LT) zu definierten Zeitpunkten (Tx), wie es Pansold et al. (1994) für den akuten ergometrischen Belastungstest beschrieben haben, berechnet werden. Die Laktatwerte nach 10 bzw. 20 Minuten LT10 und LT20 erlauben einen anschaulichen Vergleich bei vorgegebener konstanter Belastung.

3.2.2 Mechanistisches Modell

Neben den empirischen Modellen kann man versuchen, ein pharmakokinetisches Grundmodell zu entwickeln. Dabei sollen einige Annahmen à priori gemacht werden. Die Eliminationsrate k_e des Blutlaktats soll sich während

des Versuchs nicht wesentlich ändern. Die Laktatproduktionsrate k_l soll bei konstanter Belastung und Muskelmasse ebenfalls konstant bleiben. Dann ergibt sich für die Änderung des Blutlaktats BL folgende Differentialgleichung

$$dBL/dt = k_l - k_e * BL$$

Die Differentialgleichung läßt sich einfach lösen, wenn man die Bedingung, dass im steady state (BL_{ss}) $dBL/dt = 0$ ist, heranzieht. Daraus folgt daß $BL_{ss} = k_l/k_e$ oder $k_l = BL_{ss} * k_e$ ist und somit gilt nach Einsetzen

$$dBL/dt = k_e * (BL_{ss} - BL) \quad \text{oder} \quad dBL/(BL_{ss} - BL) = k_e * dt$$

Nach Integration erhalten wir

$$BL(t) = BL_{ss} * (1 - \exp(-k_e * t))$$

Dabei kann der Exponent auch als $-t/T$ geschrieben werden, wobei $T = 1/k_e$ der Zeitkonstanten entspricht und in der sportmedizinischen Literatur häufig herangezogen wird, um zeitliche Veränderungen zu beschreiben (Hollmann u. Hettinger, 1990). Sie beschreibt das Zeitintervall, in dem 63%, 86% bzw. 95% des BL_{ss} erreicht worden sind. Sie hängt mit der Halbwertszeit $T_{1/2}$ über die Beziehung $T_{1/2} = T * \ln 2$ zusammen.

Man kann das Modell noch etwas besser an physiologische Bedingungen anpassen, indem man die Laktatkonzentration unter Ruhebedingungen (BL_r) berücksichtigt. Wir erhalten dann folgendes pharmakokinetisches Grundmodell:

$$BL(t) = BL_r + BL_{ss} * (1 - \exp(-k_e * t))$$

Mit Verfahren der nichtlinearen Regression können die Parameter eines Dauerleistungstests abgeschätzt werden. Sie erlauben eine Aussage über die maximalen Laktatkonzentrationen und die Eliminationskapazität sowie die Verschiebung der Kurve auf der Zeitachse. Entsprechend den Erfahrungen im akuten ergometrischen Belastungstest ist davon auszugehen, dass diese Parameter mit der Leistungsfähigkeit des Sportlers korrelieren.

3.2.3 Ausmaß der Blutlaktatbildung

Die reine Laktatkonzentration-versus-Zeit-Kurve informiert allerdings nicht über die Gesamtmenge des produzierten Laktats während des Versuchs. Um über diese Größe eine Aussage zu erhalten, muss die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve AUC) mittels der Trapezregel (Klotz, 1979) berechnet werden. Eine geeignete Kenngröße ist die AUC(0-40), also die AUC von Zeitpunkt Null bis 40 Minuten nach Beginn des Tests. Möglich ist auch eine Normierung des Tests auf die eingesetzte Belastungsstufe P: AUC(0-40)/P. Diese Größe wäre prinzipiell nicht abhängig vom gewählten Modell.

4. Ergebnisse: Anwendung der Modelle und Ergebnisse praktischer Beispiele

4.1 Akuter ergometrischer Belastungstest

In der Abb. 3 ist der mittlere Verlauf der Laktats im akuten Belastungstest als Fehlerbalkendiagramm dargestellt. Man erkennt, dass gegen Ende der akuten

Belaustung nach ca. vier Minuten die maximalen mittleren Laktatkonzentrationen gemessen werden. Nach einer exponentiellen Eliminationsphase von etwa 30 Minuten hat die mittlere Laktatkonzentration wieder den initialen Laktatruhwert erreicht.

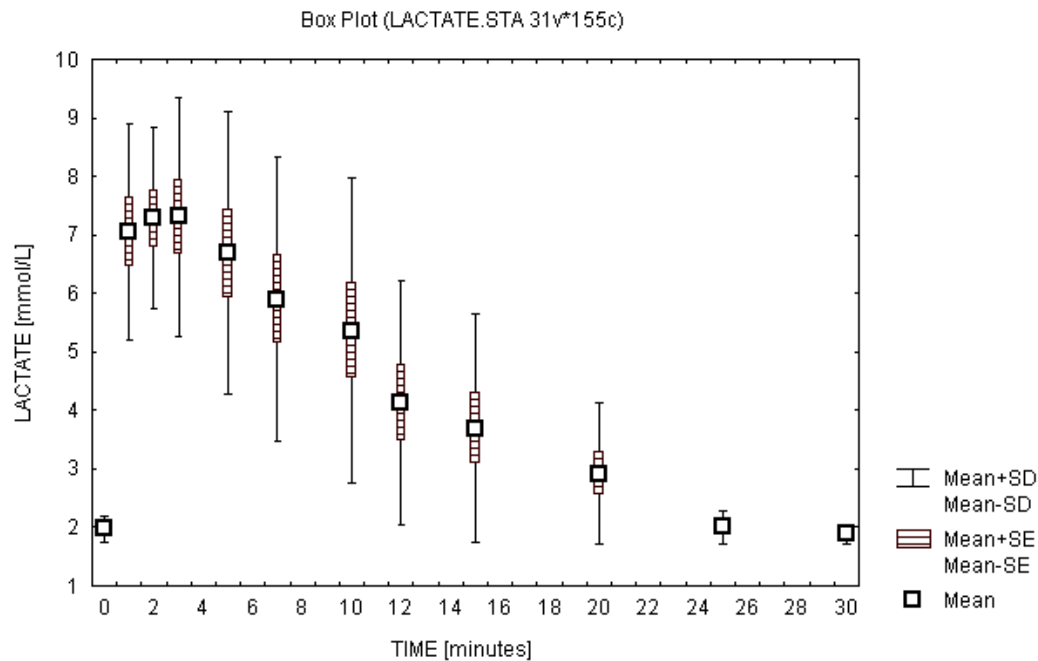


Abb. 3

Fehlerbalkendiagramm (Mittelwert, Standardabweichung) der Blutlaktatkonzentrationen als Funktion der Zeit unter Berücksichtigung von 13 männlichen Probanden.

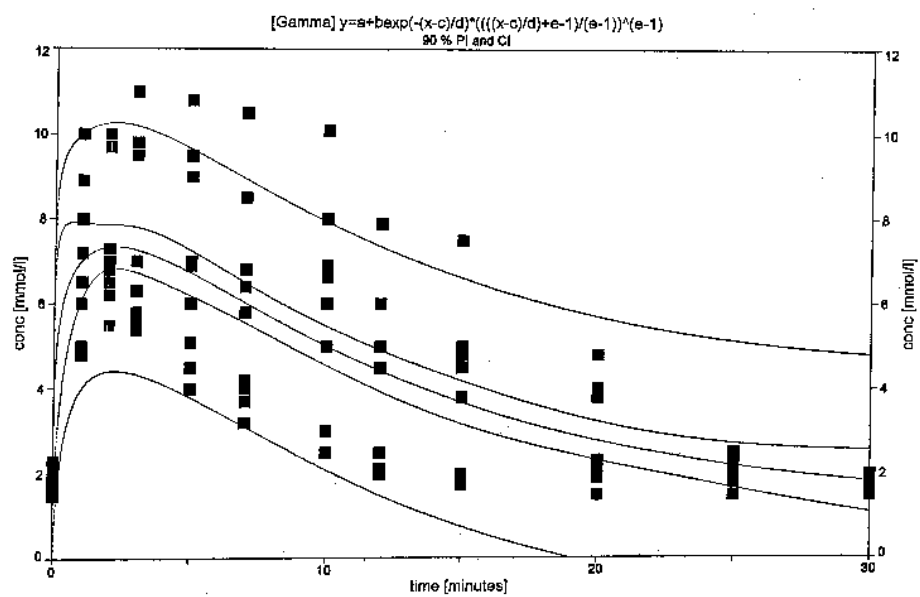


Abb. 4

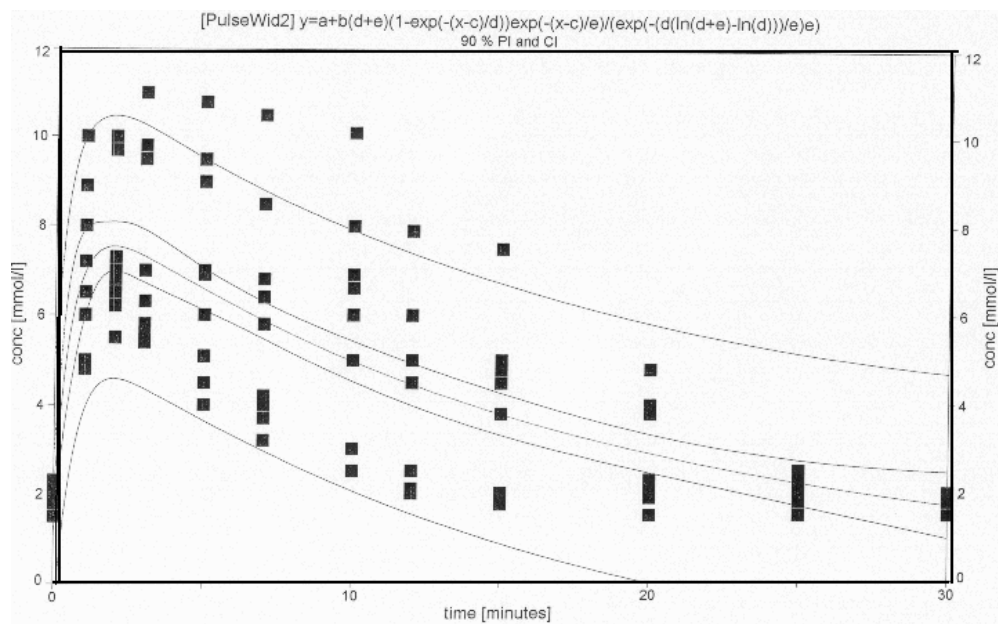


Abb. 5

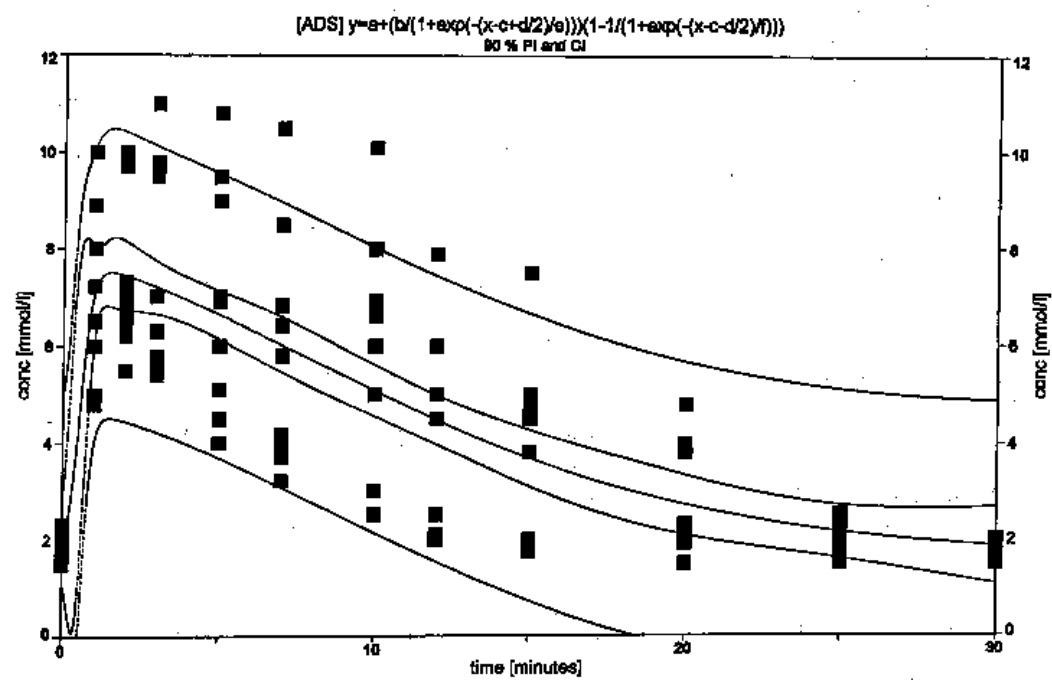
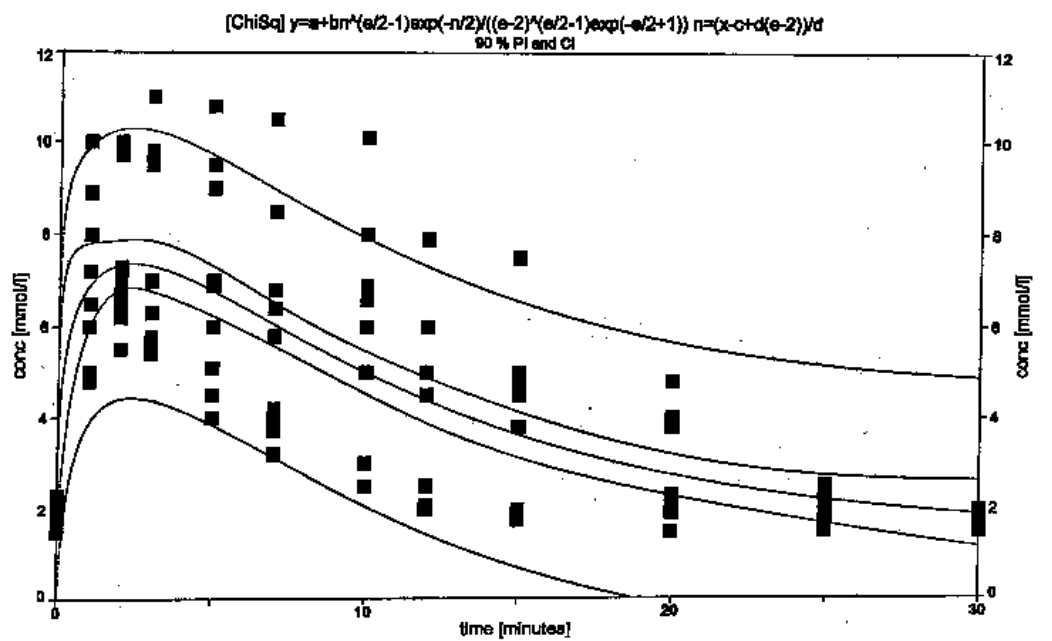


Abb. 6

Abb. 4-6

Korrelationsdiagramme (Scatter plots) und nichtlineare Regressionskurven mit entsprechenden Gleichungen (s. Text) einschließlich der 90%-Konfidenz- und Prädiktionsintervalle. Die Gütekriterien und kinetischen Charakteristiken sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

In Abbildungen 4 bis 6 sind als Beispiel die Ergebnisse der nichtlinearen Regressionen wiedergegeben. In der Tabelle 2 finden sich die entsprechenden statistischen Angaben zur Güte der Kurvenanpassungen und die charakteristischen Kenngrößen für die Modellgleichungen 1-8. Alle Modellgleichungen sind für die nichtlineare Regression sehr gut geeignet mit R^2 -Werten um 0,6. Die einzelnen beschreibenden Kenngrößen der Kurven unterscheiden sich nicht substantiell voneinander. Die Auswertung zeigt auch, dass die relativ einfache Gleichung 8 (modifizierte Batemangleichung) den Verlauf der Laktatkonzentration ebenso gut beschreibt wie die komplexeren Funktionen. Der Vorteil der Gleichung 8 liegt darin, dass sie sich mechanistisch über eine Differentialgleichung herleiten lässt.

Tabelle 2: Gütekriterien der Kurvenanpassung der Laktatkonzentrationen als Funktion der Zeit und Kenngrößen der Modellgleichungen 1-8 entsprechend den Abb. 3-10 (n=13 Probanden) (s. nächste Seite)

Tab. 2.

	R2	p-Wert	Cmax	Tmax	AUC	Excess AUC	Cmax/ AUC	Cmin
Einh.			mmol/l	min	min*mmol/l		l/min	mmol/l
Gl 1	0.60	>0.001	7.34	2.19	123.8	68.9	0.059	1.83
Gl 2	0.59	>0.001	7.63	2.07	126.6	59.4	0.060	2.26
Gl 3	0.60	>0.001	7.53	1.95	123.4	71.5	0.061	1.73
Gl 4	0.60	>0.001	7.46	2.08	123.7	72.4	0.060	1.71
Gl 5	0.60	>0.001	7.36	2.37	123.7	67.0	0.059	1.89
Gl 6	0.60	>0.001	7.49	1.53	121.7	65.6	0.062	1.87
Gl 7	0.60	>0.001	7.34	2.14	123.9	69.6	0.059	1.81
Gl 8	0.59	>0.001	7.65	2.01	124.4	59.6	0.061	2.16

An zwei Beispielen wird nachfolgend gezeigt, welche Möglichkeiten die modifizierte Batemangleichung bietet, um die Laktatproduktion und Laktatelimination mathematisch zu charakterisieren. Die Regressionskurven wurden dabei jeweils für einen Probanden separat ermittelt.

Die Laktat-versus-Zeitkurve eines leistungsstarken Mittelstreckenläufers (Abb. 7 und 8) lässt sich gut an die modifizierte Batemanfunktion anpassen ($r^2=0,99$, $p<0,01$). Die berechnete Kurve kann durch folgende kinetische Parameter charakterisiert werden: $AUC(0-25)=290 \text{ mmol/l*Min}$, $Co=1,8 \text{ mmol/l}$, $C_{max}=14,2 \text{ mmol/l}$, $T_{max}=6,2 \text{ Minuten}$, $HWZ_p=1,48 \text{ Minuten}$, $HWZ_{el}=21,8 \text{ Minuten}$. Die Konstruktion der Produktionskurve ergibt einen Maximalwert P_m von 102 mmol/l , wobei die Produktionskurve noch nach 100 Minuten leicht ansteigt. Setzt man voraus, dass keine nennenswerten Laktatmengen durch die Muskulatur mehr gebildet werden, ist dieser Verlauf sehr

wahrscheinlich auf die Umverteilung (Redistribution) des Laktats von Körperkompartimenten in das Blutkompartiment zurückzuführen.

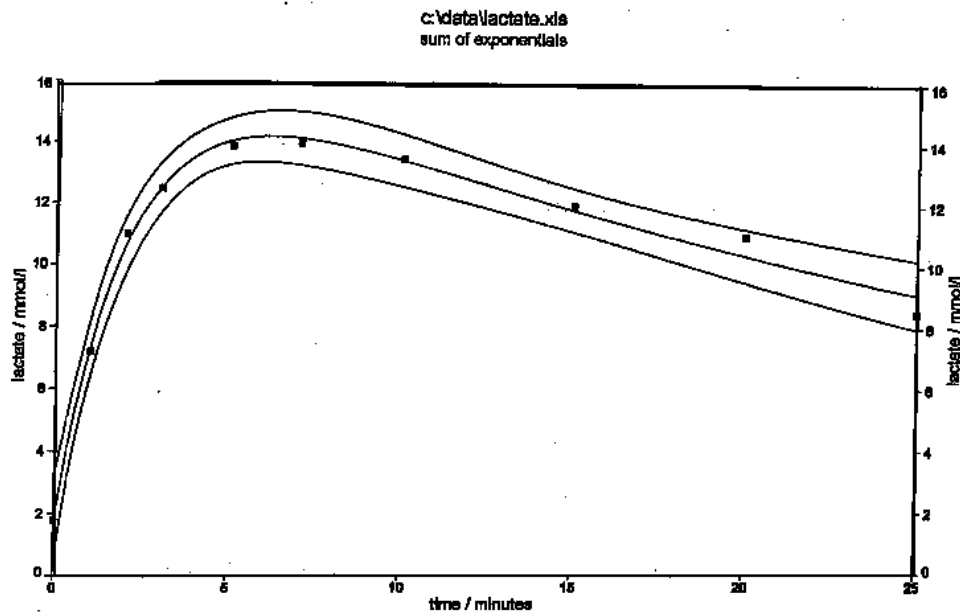


Abb. 7: Laktatkonzentrations-Zeitkurve einschl. 95%-Konfidenzintervall eines 28jährigen Mittelstreckenläufers (181 cm, 76 kg) in sehr gutem Trainingszustand während eines 3minütigen maximalen Belastungstests auf dem Fahrradergometer. Die Kurvenanpassung erfolgte auf der Basis eines Einkompartimentmodells (Kenndaten, siehe Text).

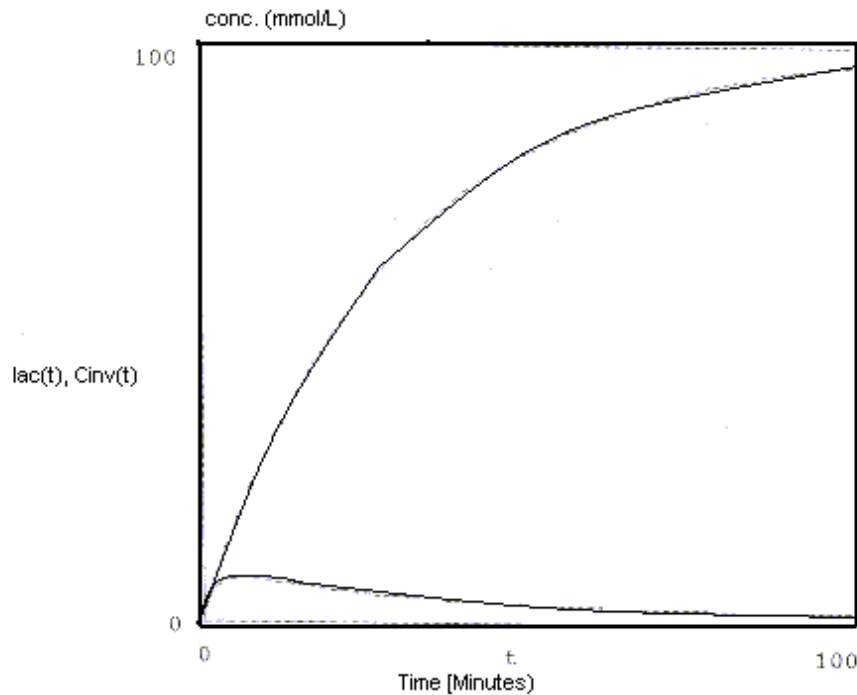


Abb. 8: Verlauf der Laktatproduktionskurve, die auf der Basis von kinetischen Charakteristiken (Abb. 7) errechnet wurde. Die Kurve nähert sich asymptotisch dem Maximalwert P_m von 102 mmol/l (Kenndaten, siehe Text)

Die Laktat-versus-Zeitkurve eines gut trainierten Freizeitsportlers (Abb. 9 und 10) lässt sich ebenfalls an das kinetische Grundmodell anpassen ($r^2=0,98$, $p<0,01$). Die durch nichtlineare Regression ermittelte Kurve ergibt folgende wichtige kinetischen Parameter: $AUC(0-25)=67,0$ mmol/l*Minute, $C_0=1,4$ mmol/l, $C_{max}=5,7$ mmol/l, $T_{max}=2,0$ Minuten, $HWZ_p=0,7$ Minuten, $HWZ_{el}=3,5$ Minuten. Die Laktatproduktionskurve läuft auf einen P_m -Wert von ca 32,5 mmol/l zu. Wenn man ein konstantes und vergleichbares Verteilungsvolumen (Größenordnung des Körpergewichts 78 kg) annimmt, unterscheidet sich die produzierte Laktatmenge im Blut MI der Athleten etwa um

den Faktor 2,5. Im Vergleich zum vorangegangenen Sportler sind mögliche Umverteilungsprozesse nach spätestens einer Stunde abgeschlossen.

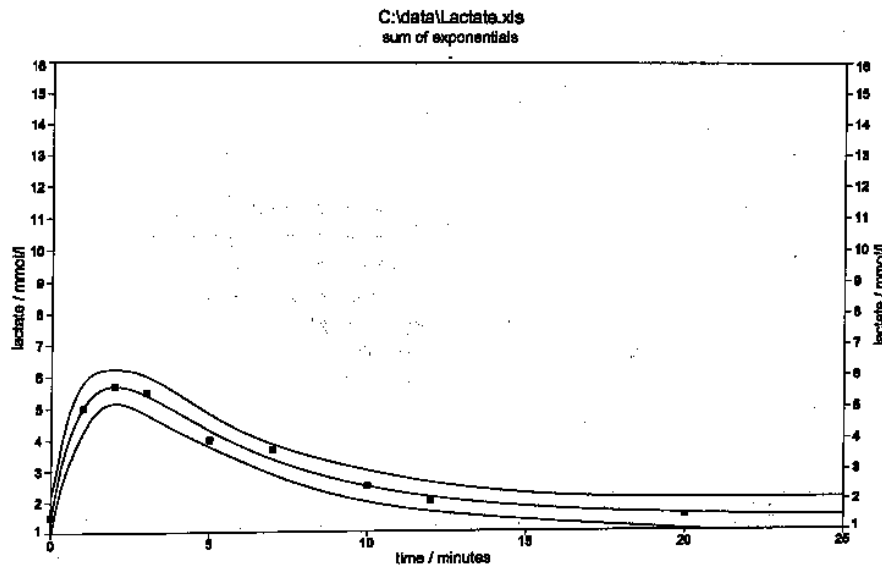


Abb.9: Laktatkonzentrations-Zeitkurve einschl. 95%-Konfidenzintervall eines 35jährigen Freizeitsportlers (177 cm, 70 kg) in gutem Trainingszustand während eines 3minütigen maximalen Belastungstests auf dem Fahrradergometer. Die Kurvenanpassung erfolgte auf der Basis eines Einkompartimentmodells (Kenndaten, siehe Text).

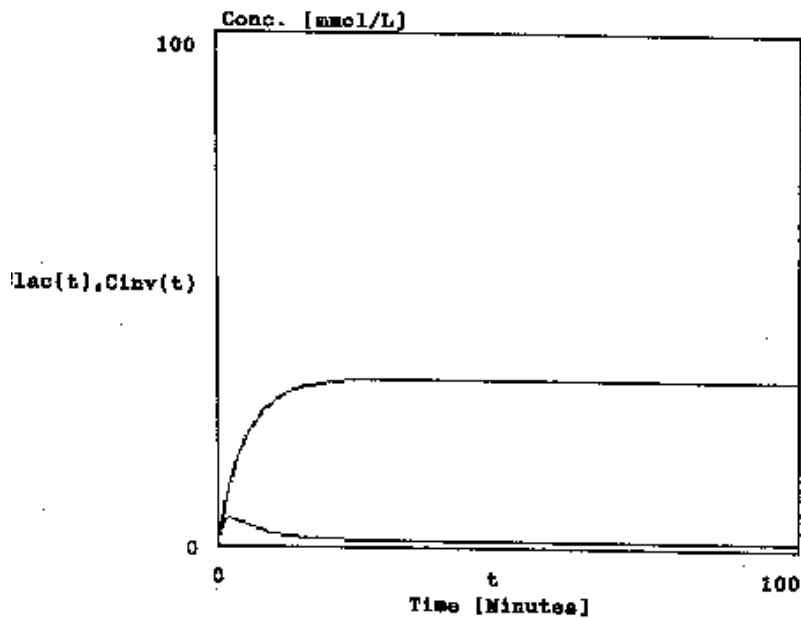


Abb. 10: Verlauf der Laktatproduktionskurve, die auf der Basis von kinetischen Charakteristiken (Abb.9) errechnet wurde. Die Kurve nähert sich asymptotisch dem Maximalwert P_m von 32,5 mmol/l (Kenndaten, siehe Text).

In den Abbildungen. 11 und 12 sind die Originaldaten der akuten ergometrischen Belastungstests von 2 Probanden als Polardiagramme zusammen mit den dazugehörigen Spline-Interpolationen dargestellt. Die maximalen Laktatkonzentrationen und die Zeitpunkte der maximalen Laktatkonzentration unterscheiden sich entsprechend der individuellen Leistungsfähigkeit. Leistungsstarke Athleten erreichen höhere Blutlaktatkonzentrationen und zeigen in der Regel einen langsameren monoton abfallenden Kurvenverlauf nach Erreichen von C_{max} mit einer langsameren Rückkehr zu den initialen Laktatkonzentrationen.

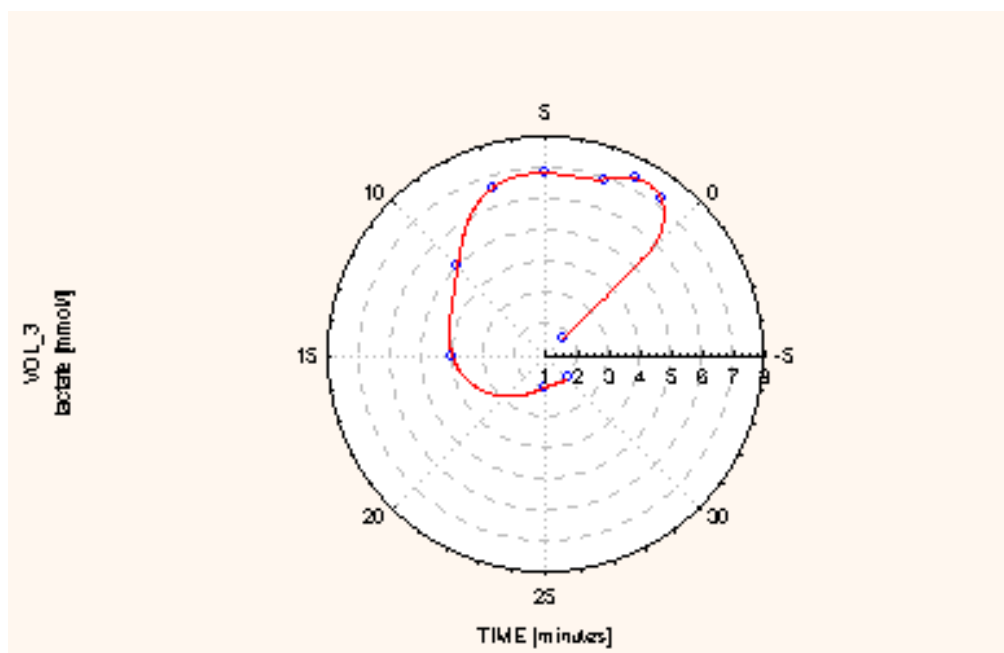


Abb. 11:

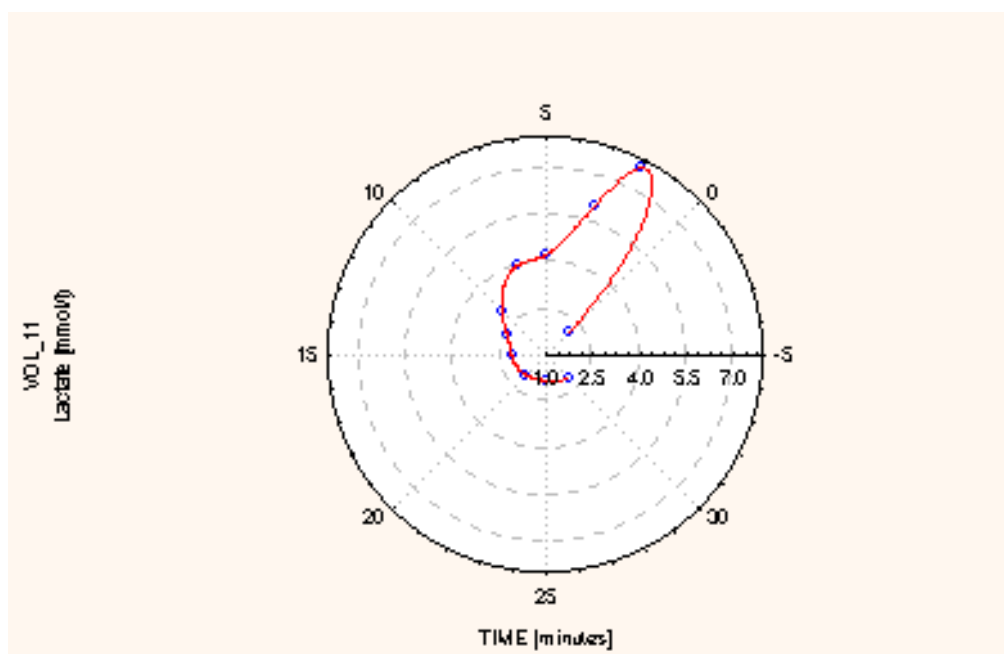


Abb. 12:

Abb. 11 – 12: Polardiagramme der Originaldaten von 13 Probanden, jeweils normiert auf 12 mmol/l und 30 Minuten. Die Punkte sind durch eine Spline-Regressionskurve miteinander verbunden.

4.2 Vorderarm-Ischämietest

In der Abb. 13 ist ein Kurvenverlauf mit Laktat- und Ammoniakkonzentration aus der Praxis dargestellt. Aus dem Verlauf der Konzentrationen ergibt sich kein Anhalt für eine Störung des Glukose- bzw. Eiweißstoffwechsels. Die bi-exponentielle modifizierte Batemangleichung („Intermediate Peak Curve“ IPC) hat sich als praktikabel für die Darstellung von Laktat- und Ammoniakkonzentrationen während des Laktatischämietests als Funktion der Zeit erwiesen. Sie wird durch einen monoton steigenden Teil, ein Maximum und einen monoton fallenden Kurventeil charakterisiert. In den Abbildungen 14 und 15 sind zwei Beispiele nichtlinearer Kurvenanpassungen sowohl für den Verlauf der Laktatkonzentration als auch für die Ammoniakkonzentration mit den wichtigsten Kenngrößen dargestellt ($p < 0,05$). Der Determinationskoeffizient liegt durchweg über 0,7, so dass mehr als 70 Prozent der Variabilität durch ein nichtlineares Regressionsmodell erklärt werden. Die Abb. 39a-c zeigt an einem Beispiel der Laktatkonzentration, dass auch andere Kurvenmodelle den Konzentrationsverlauf empirisch gut beschreiben können ($r^2 > 0,8$, $p < 0,05$ ANOVA). Die Pulskurven zeichnen sich durch einen schnellen Anstieg und eine monoton fallende Eliminationsphase aus. Die Gleichungsparameter sind, auch wenn sie keine einfache Interpretation erlauben, angegeben. Vorteile bieten solche Modelle aber bei bestimmten Fragestellungen, wie z. B. beim Ableiten (d.h. der Bestimmung einer Kurvensteigung, „Kurvendiskussion“), wenn mit einem weniger komplexen Modell keine Kurve angepasst werden kann.

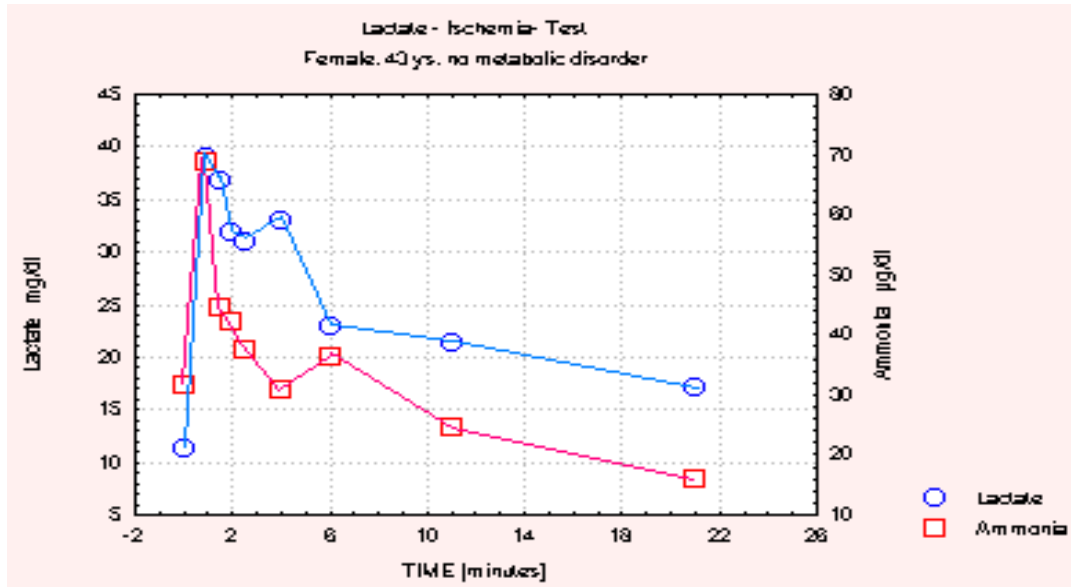


Abb.13. Laktat- und Ammoniakkonzentration einer 43jährigen Patientin ohne metabolische muskuläre Erkrankung.

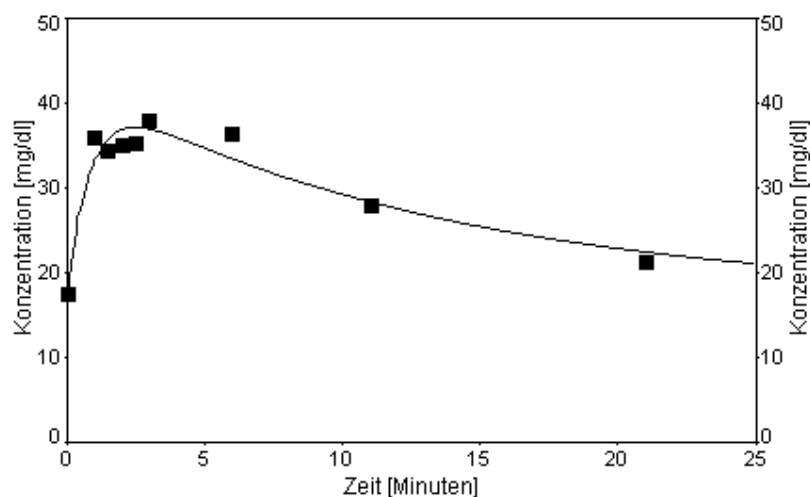


Abb.14: Beispiel einer Kurvenanpassung der Laktatkonzentrations-Zeitdaten eines standardisierten Ischämietests an eine modifizierten Batemangleichung

($r^2=0,94$; $p<0,05$; m, 35 Jahre). Folgende pharmakokinetische Kenngrößen wurden ermittelt: $C_{max}=37,3$ mg/dl; $t_{max}=2,5$ min; $AUC_{last}=612$ min*mg/dl; $T_e=8,92$ min; $T_a=0,59$ min

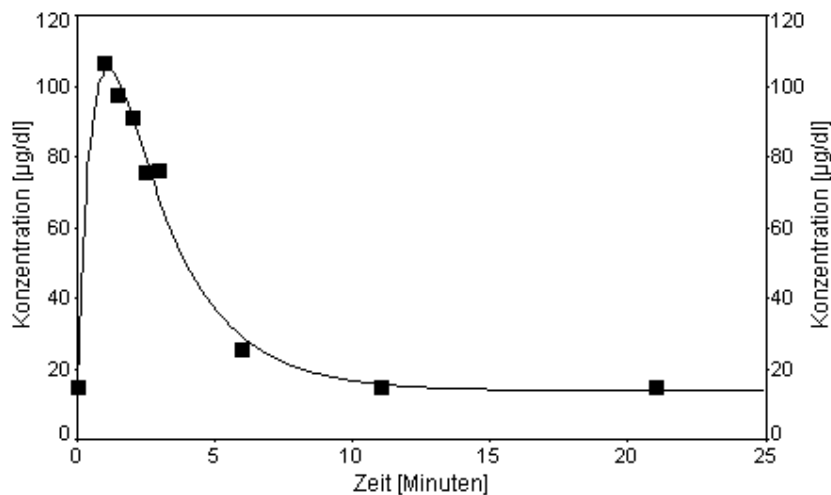


Abb. 15 : Beispiel einer Kurvenanpassung der Ammoniakkonzentrations-Zeitdaten eines standardisierten Ischämietests an eine modifizierte Batemangleichung ($r^2=0,99$; $p<0,05$; m; 35 Jahre). Folgende pharmakokinetische Kenngrößen wurden ermittelt: $C_{max}=104,9$ µg/dl, $t_{max}=1,14$ min, $AUC_{last}=641$ min*µg/dl; $T_e=1,44$ min; $T_a=0,44$ min

In der Tabelle 3 sind wichtige Charakteristiken der Laktat- und Ammoniakkinetik von 8 Patienten mit unauffälligem Kurvenverlauf zusammengefasst. Im Mittel steigt das Laktat bei unserem Kollektiv von 17 auf 31 mg/dl an. Die

Ammoniakkonzentration erhöht sich durch das Faustschlussmanöver von etwa 27 auf 74 µg/ml, wobei das Maximum der Laktatkonzentration etwas später erreicht wird. Der Unterschied der Tmax-Werte spiegelt sich in den Halbwertszeiten des Kurvenanstiegs von 0,58 und 0,32 Minuten wider. Die Eliminationshalbwertszeit von Ammoniak ist mit 1,7 Minuten deutlich kürzer als die von Laktat mit 6,2 Minuten.

Tabelle 3

Wichtige Kenngrößen (MW, SEM) der Laktat- und Ammoniakkinetik (n=8) im Laktat-Ischämietest

	Cb	AUClast	Cmax	Ta	Te	Tmax
Laktat	17.01 (2.27) mg/dl	461.1 (50.1) mg/dl*min	31.06 (3.11) mg/dl	0.58 (0.21) min	6.16 (1.05) min	1.78 (0.61) min
NH3	27.04 (7.54) ug/dl	683.1 (140.7) ug/dl*min	74.28 (14.64) ug/dl	0.32 (0.18) min	1.70 (0.54) min	0.86 (0.30) min

4.3 Dauerleistungstest

Hofmann et al. (1998) untersuchten in einer Kasuistik den Einfluss verschiedener Diätformen auf die Laktatleistungskurve und die Laktatkonzentration im intensiven Dauertest bei einer Belastungsstufe von 240 W. Dabei wurde gezeigt, dass verschiedene Diätformen die Laktatkonzentration im Blut nachhaltig beeinflussen. Die Laktatleistungskurven wurden durch "Lactate Turn

Points", die mit Hilfe linearer Regression ermittelt wurden, charakterisiert. Die Daten dieser Dauerleistungstests wurden als Fallbeispiele für die nichtlinearen Regressionen verwendet um die Modelle zu überprüfen.

In den Abbildungen 16 und 17 wurden Wachstumskurven an die Daten angepasst. Sowohl die logistische Wachstumskurve, als auch das Richardsonsche Modell eignen sich grundsätzlich gut, um die Laktatkonzentrations-Zeit-Daten eines Dauerleistungstests an eine Kurve anzugleichen. In den Abbildungen 18-20 wurde das Emax-Modell (Hill-Gleichung) als Grundlage für die nichtlineare Regression für unterschiedliche Diätbedingungen eingesetzt. Insgesamt lässt sich durch die sigmoide Kurve eine hervorragende Anpassung an die Laktatkonzentrationspunkte erreichen.

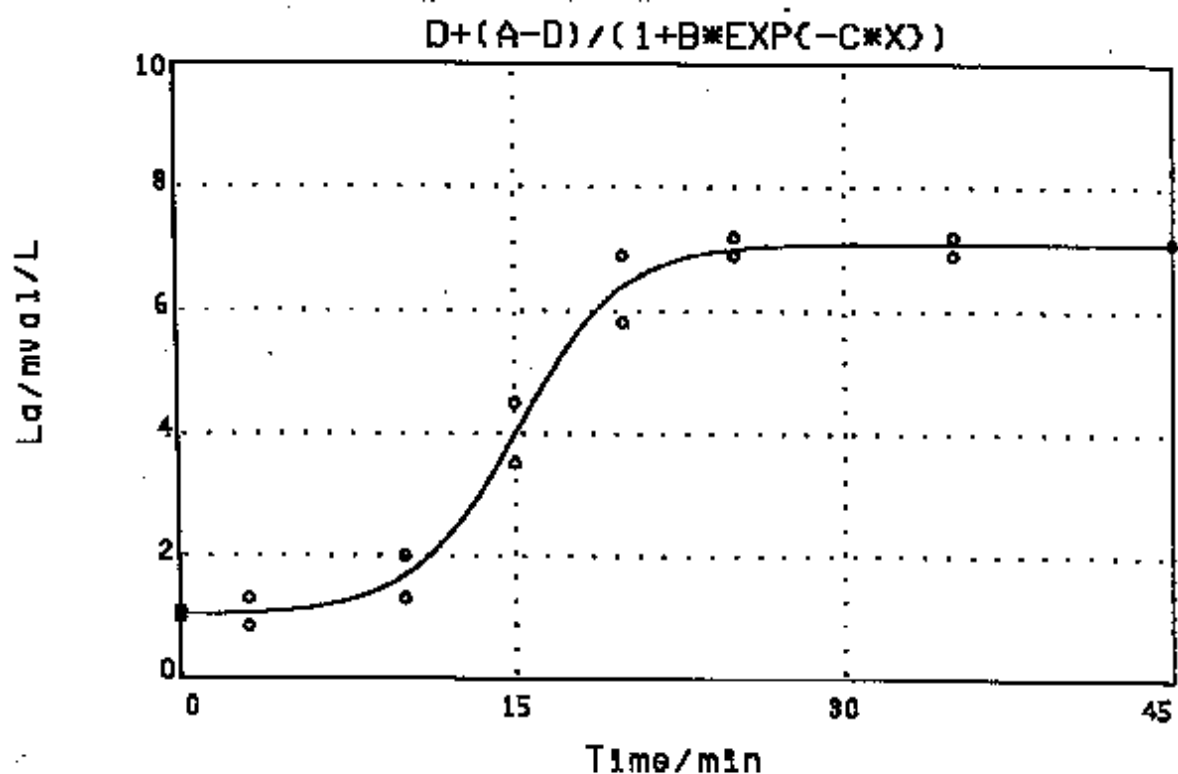


Abb. 16: Nichtlineare (Modell: logistisches Wachstum) Regression der Laktatkonzentrationen-versus-Zeit-Daten im Dauertest nach kohlenhydratreicher Diät. ($p < 0,001$, $r^2 = 0,99$).

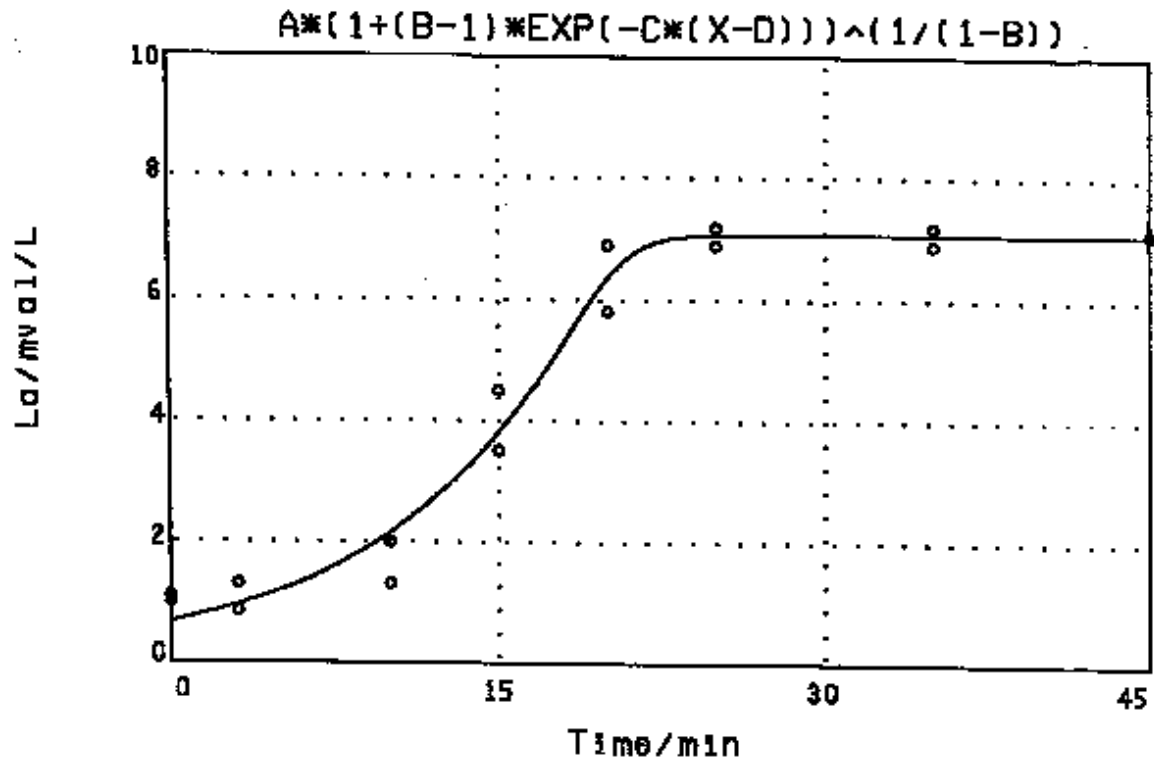


Abb. 17: Nichtlineare (Modell: Richards-Wachstumskurve) Regression der Laktatkonzentrationen versus Zeit im Dauertest nach kohlenhydratreicher Diät ($p < 0,001$, $r^2 = 0,98$).

In der Abbildung 21 wurde der Quotient eines Polynoms gewählt, um die Daten zu beschreiben. Die nichtlineare Regression ist sehr gut möglich, auch wenn sie keine direkte Interpretation der Parameter zulässt. Dennoch kann ein solches Modell dazu dienen, bestimmte Charakteristiken wie z. B. LT10 oder

LT20 und die Fläche unter der Kurve zu berechnen. Ein großer Vorteil solcher Modelle ist die außerordentliche Flexibilität, die auf die jeweiligen Bedingungen zugeschnitten werden kann.

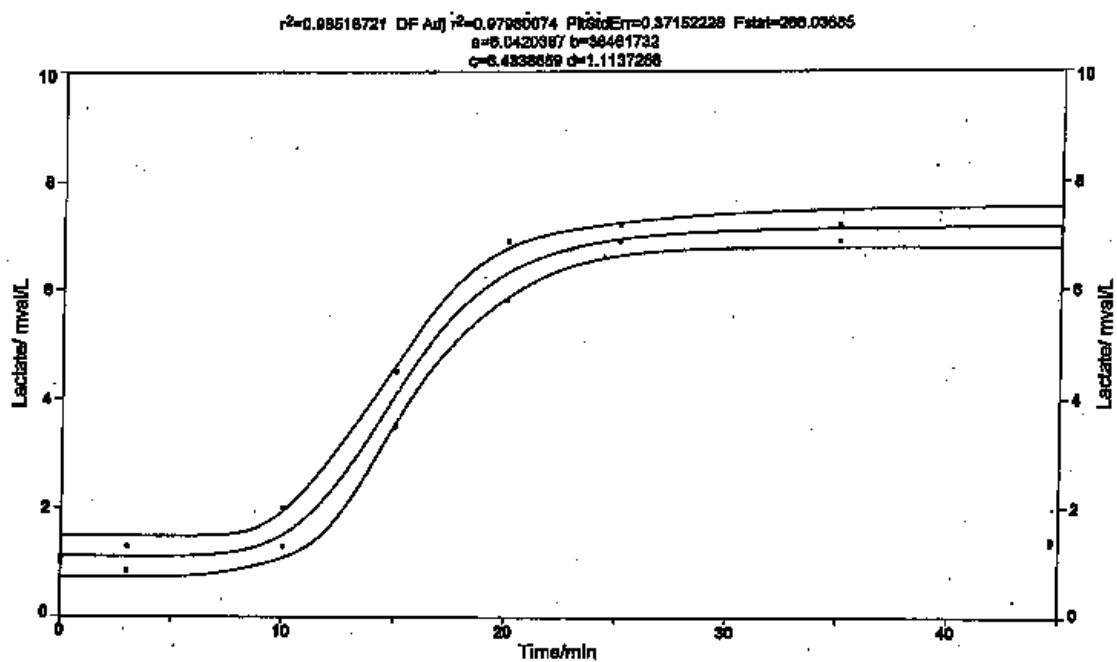


Abb 18

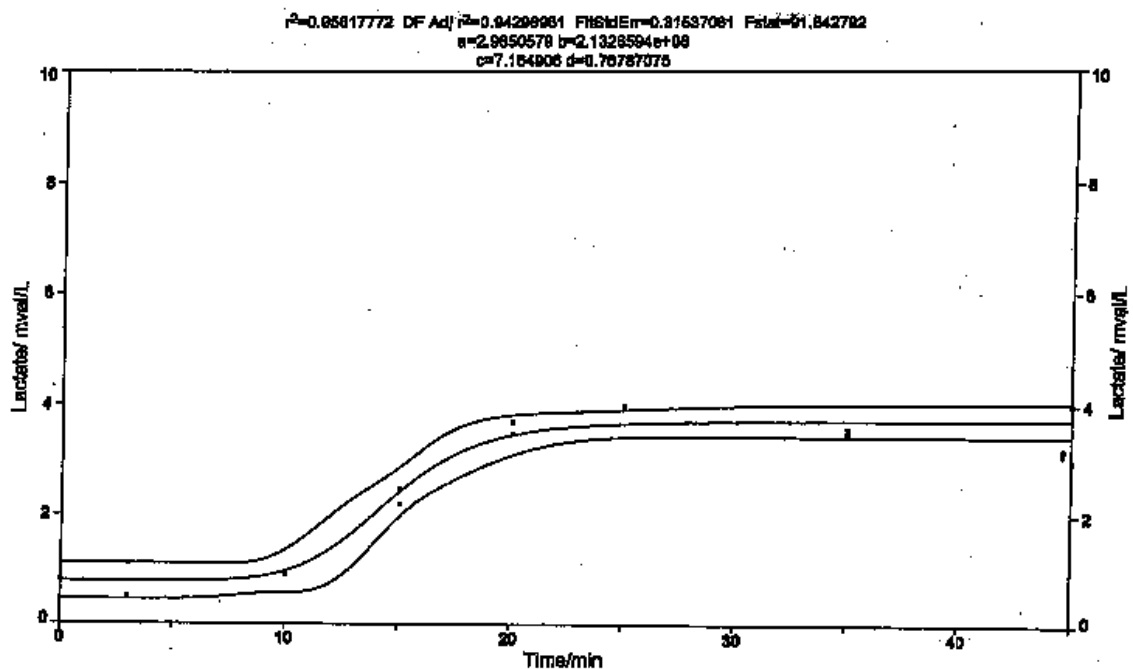


Abb. 19

In den Abbildungen 22-24 sind die Regressionen für das mechanistisch hergeleitete Modell getrennt für jede Diätvorgabe dargestellt. Die Daten können an die Kurven signifikant angepasst werden. Die Tatsache, dass die resultierende Kurve nicht sigmoid verläuft, deutet beispielsweise entgegen der apriorischen Annahmen darauf hin, dass die Invasionskonstante in realiter keine Konstante darstellt, sondern sich während des Versuchs ändert. Würde man beim Erstellen des Differenzialgleichungssystems anstatt einer Invasionskonstanten k_l eine von der Zeit abhängige Variable $k_l(t)$ einfügen, z. B. $k_l(t)=k' \exp(-k'' \cdot t)$, würde man eine sigmoide Kurve ähnlich der Hill-Gleichung erhalten. Der Vorteil des Modells liegt sicherlich darin, dass der Vorgang mit maximal 3 Parametern, die einen Bezug zur Physiologie haben, beschrieben werden kann. Ein Nachteil ist aber die fehlende sigmoide Kurvenform, welche die Konzentrationszeitkurven vor allem auch optisch optimaler wiedergibt. Durch

Einführung eines "shape factors" ließe sich auch in diesem Modell eine sigmoide Kurvenform erzielen, wobei die Anwendung des Emax-Modells in diesen Fällen auf Grund der breiten Anwendung in Physiologie und Pharmakologie vorzuziehen wäre.

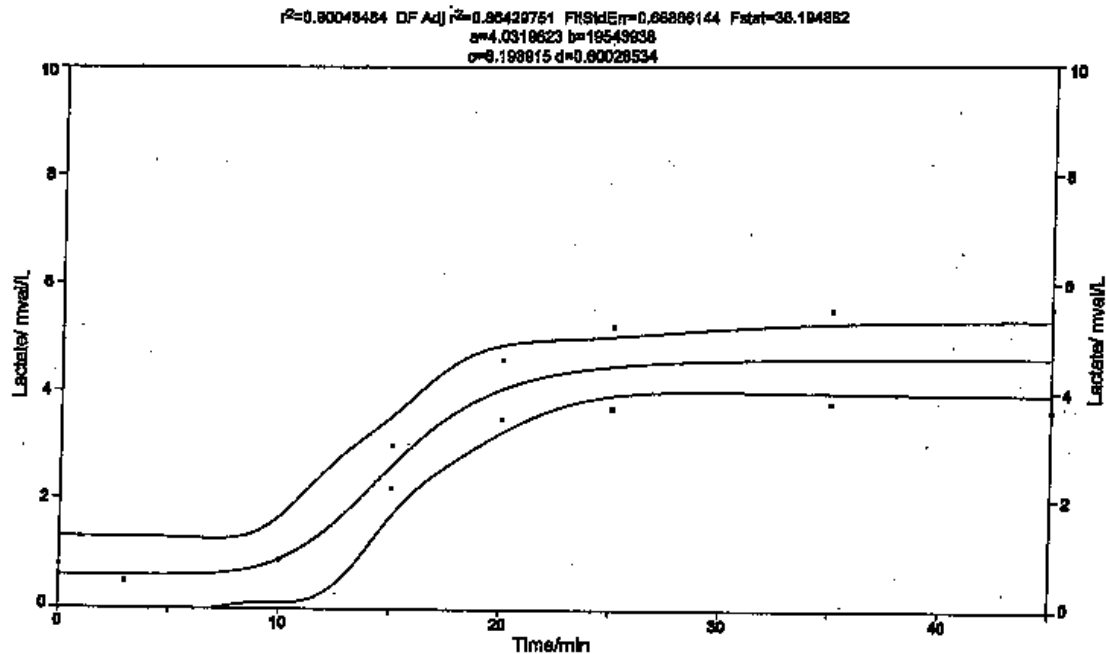


Abb. 20

Abbildungen 18-20: Nichtlineare (Modell: Emax-Modell) Regressionen der Laktatkonzentrationen-versus-Zeit-Daten incl. 90%-Konfidenzintervallen im Dauertest nach kohlenhydratreicher (Abb. 18, $p<0,001$), fettreicher (Abb. 19, $p<0,001$) und normaler (Abb. 20, $p<0,001$) Diät.

Die Flächen unter der Kurve verdeutlichen die Unterschiede in Bezug auf die Blutlaktatkonzentration. Nach kohlenhydratreicher Ernährung beträgt die AUC(0-40) 243 Min*mval/L, nach fettreicher 123 Min* mval/L und nach

normaler Ernährung 146 Min*mval/L. Die AUC(0-40) erweist sich dabei als robustes Maß, das von Schwankungen einzelner Messungen weniger als der Verlauf der Konzentrationszeitkurve beeinflusst wird.

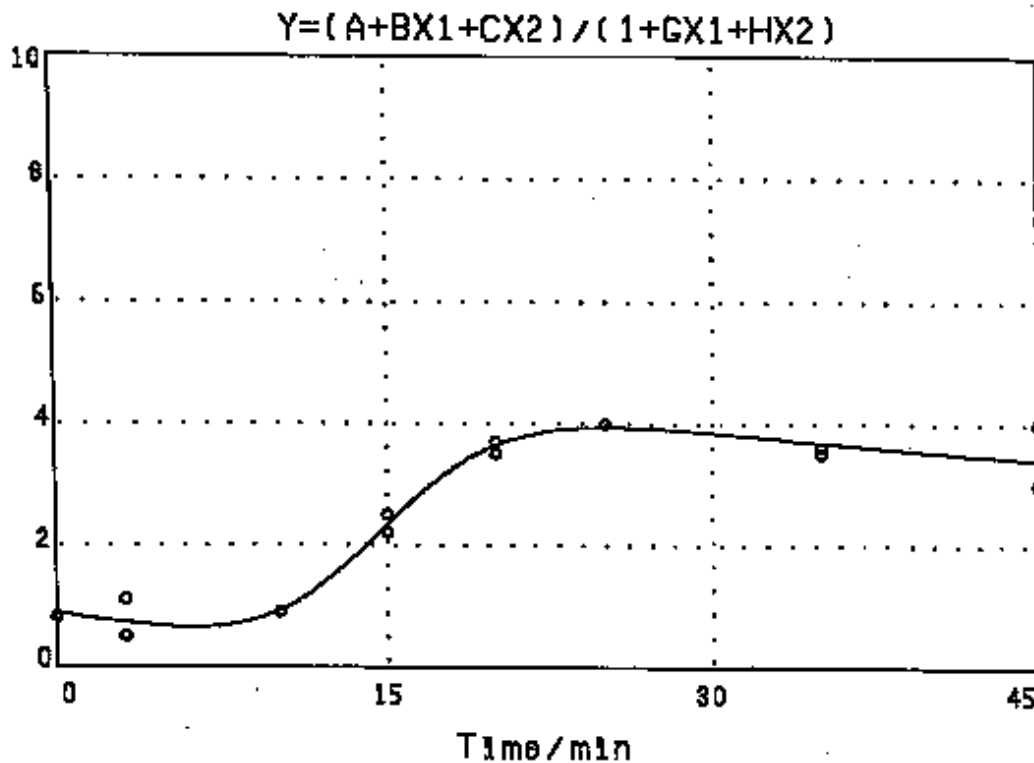


Abb. 21: Nichtlineare (Modell: Quotient zweier Polynome) Regression der Laktatkonzentration-versus-Zeit-Daten im Dauertest nach fettreicher Diät ($p < 0,001$, $r^2 = 0,97$).

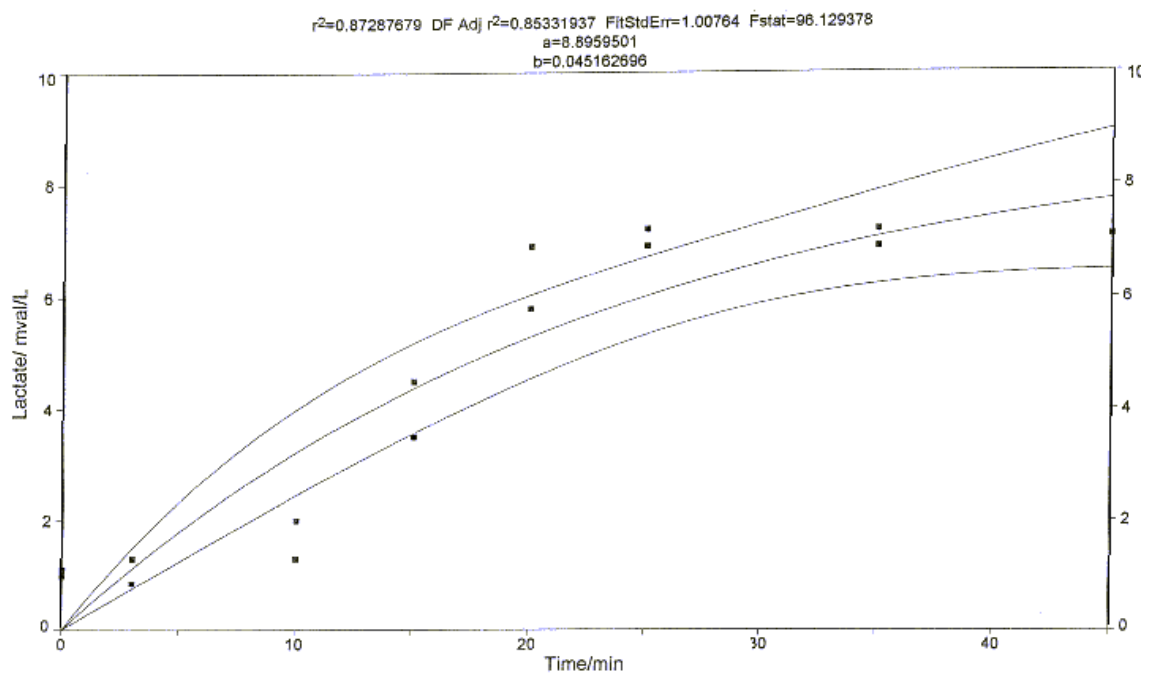


Abb.22

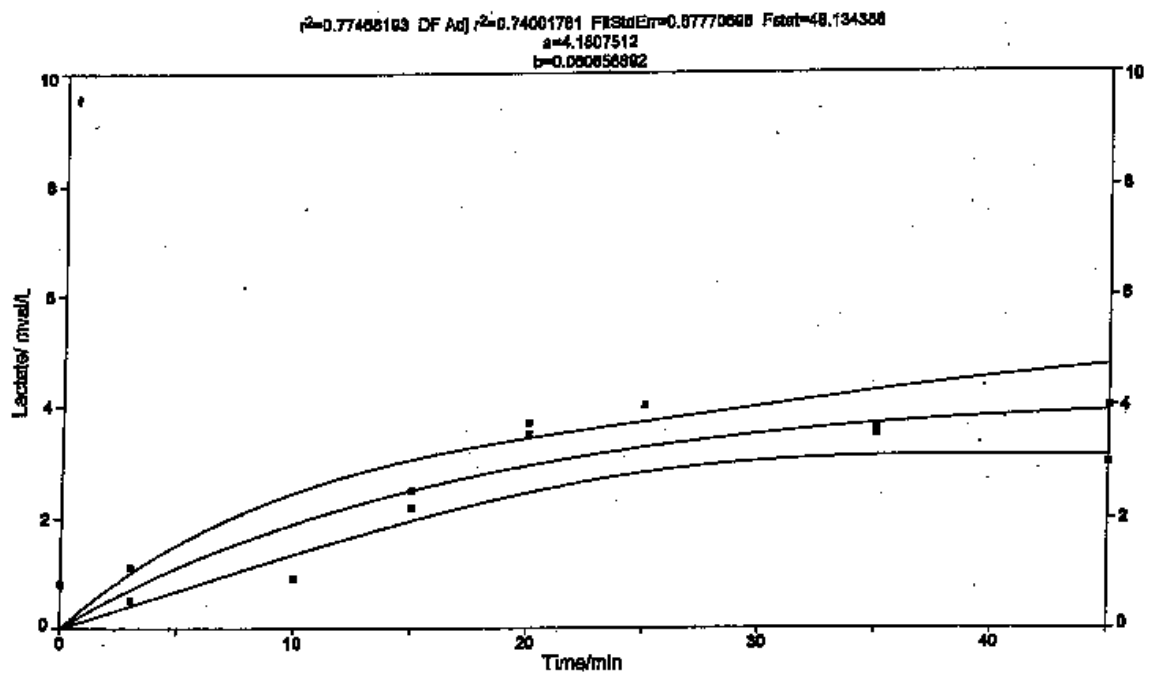


Abb. 23

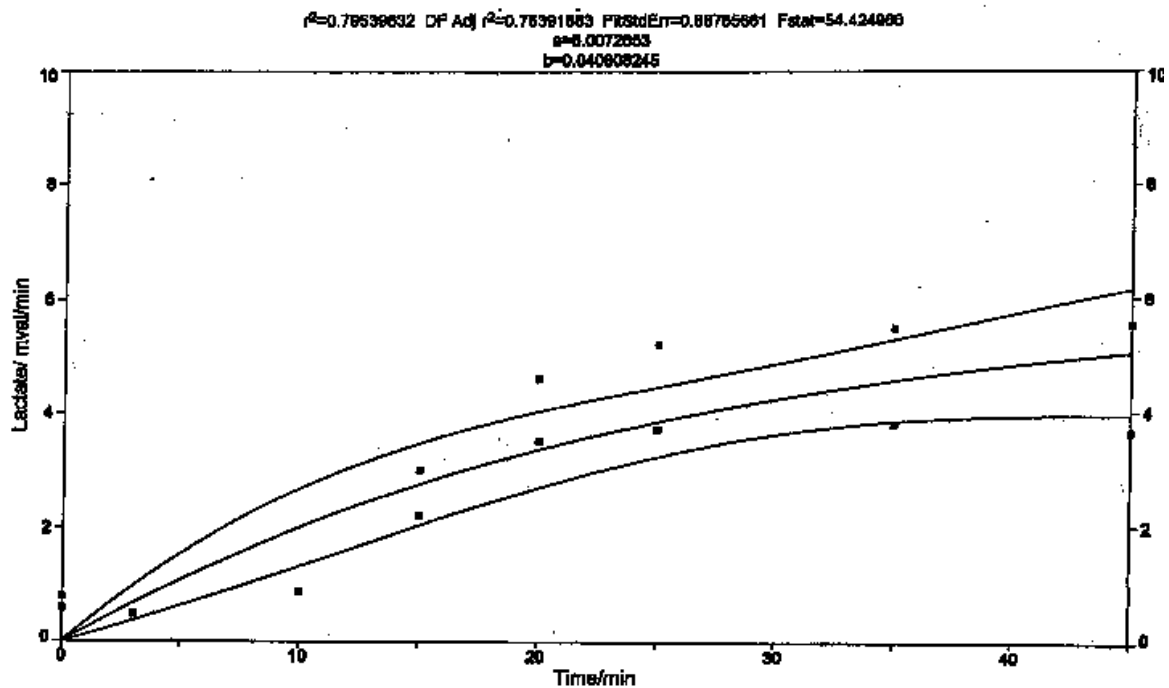


Abb. 24

Abbildungen 22-24: Nichtlineare Regressionen (Modell: pharmakokinetisches Grundmodell) der Laktatkonzentration-versus-Zeit-Daten incl. 90%-Konfidenzintervalle im Dauertest nach kohlenhydratreicher (Abb. 22, $p<0,001$), fettreicher (Abb. 23, $p<0,001$) und normaler (Abb. 24, $p<0,001$) Kost.

4.5 Standardergometrie (Stufentest) in moderater Höhe

Die Error bar-Plots der Laktatkonzentrations- und der Herzfrequenz-Werte als Funktion der Zeit während eines akuten Belastungstests auf Meereshöhe und in moderater Höhe von 1700 m sind in den Abb. 25 und 26 dargestellt.

Die linearen Regressionen über alle Probanden geben nur sehr eingeschränkt den Kurvenverlauf des Laktats und der Herzfrequenz wieder, so dass ein nichtlinearer Zusammenhang vermutet werden kann. In der Abb. 27 wurde das Verhältnis von Laktat und Pulsfrequenz ($\text{Laktatpuls} = 100 \cdot \text{Laktat}/\text{HF}$ [mmol/bpm])) als Funktion der Zeit dargestellt.

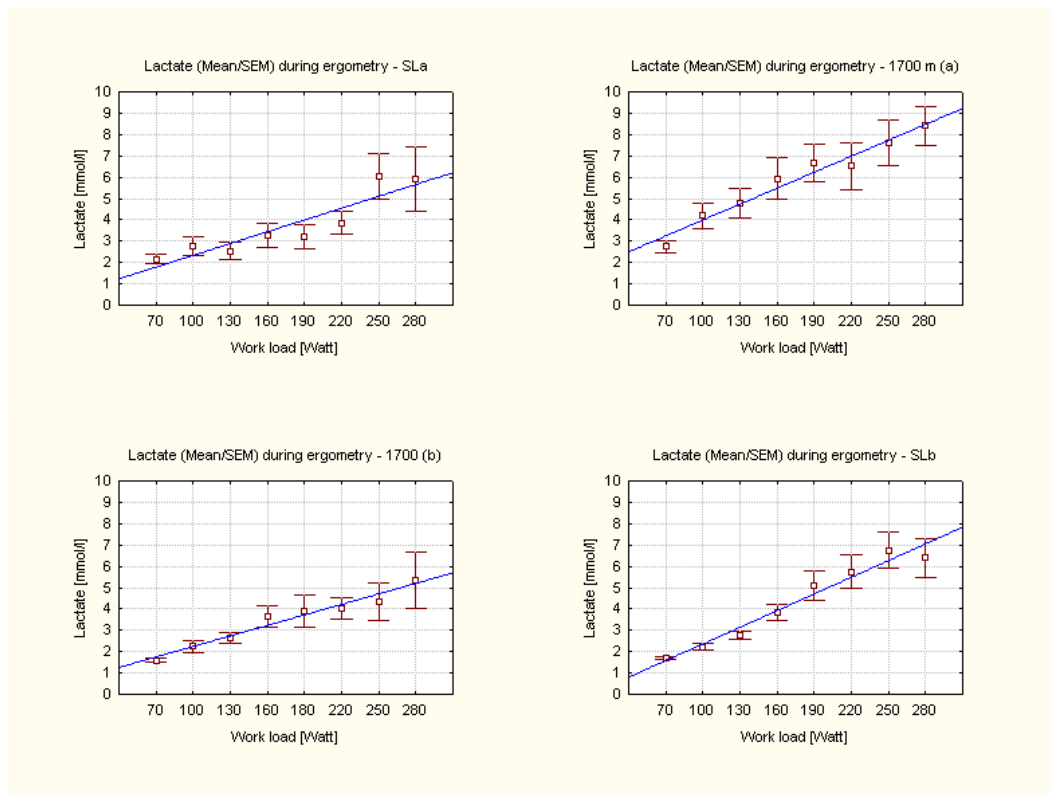


Abb.: 25 Laktatverhalten während einer akuten ergometrischen Belastung (MW, SEM, lineare Regressionsgerade)

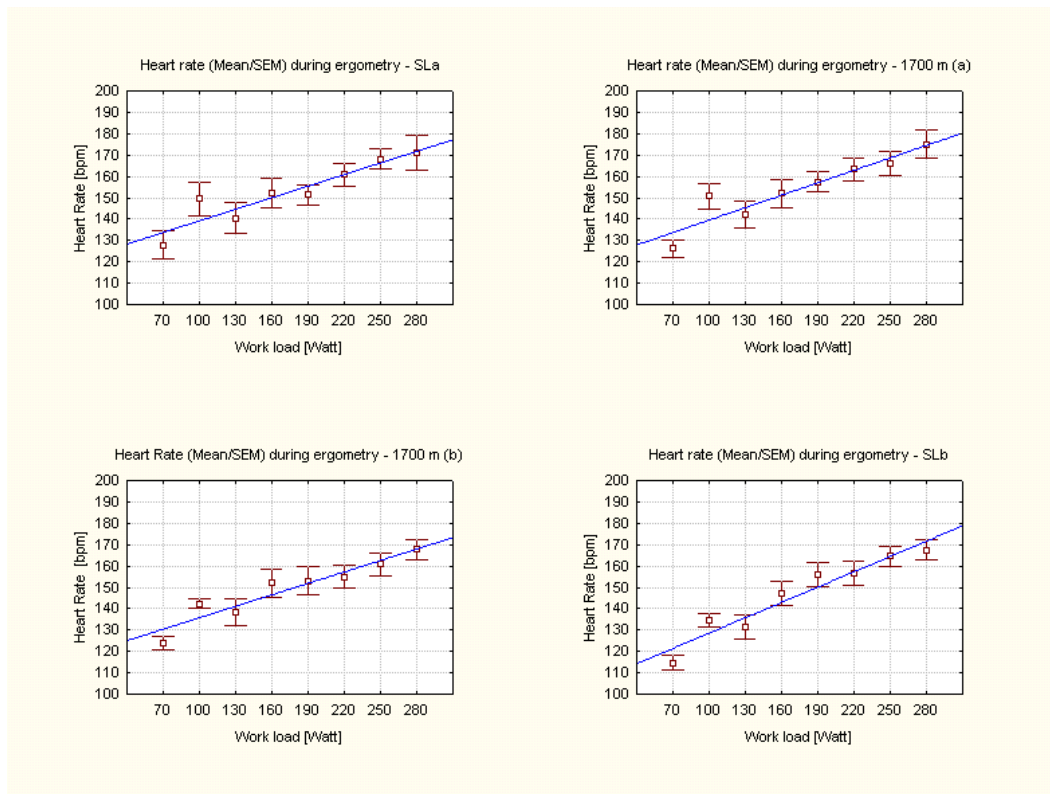


Abb.26 Verhalten der Herzfrequenz im akuten Belastungstest (MW, SEM, lineare Regressionsgerade).

In den Laktat-Puls-Kurven fällt auf, dass die auf die Pulsfrequenz normierte Laktatkonzentration in 1700 m Höhe – nach dem Aufstieg - deutlich höher gemessen wird und schneller zunimmt als auf Meereshöhe und nach der Anpassung an die klimatischen Mittelgebirgsbedingungen. Darüber hinaus ändert sich die Kurvenform per se von konvex, konkav und linear je nach der klimatischer Bedingung und dem Akklimatisationsstatus der Probanden.

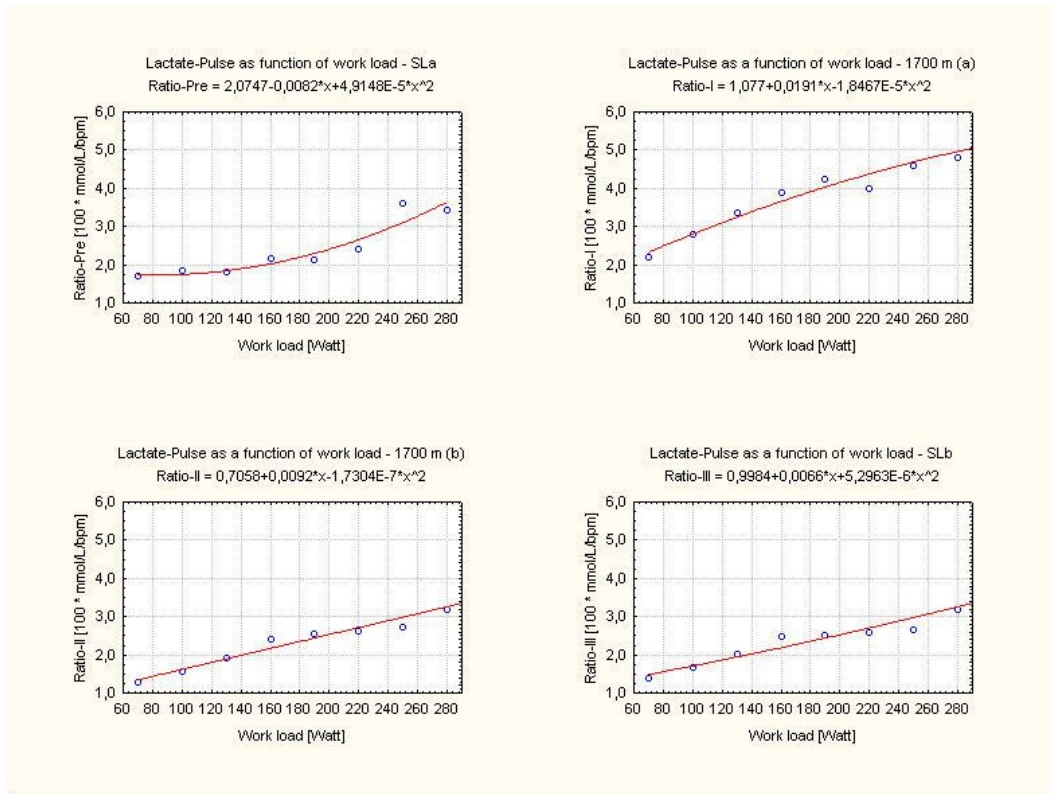


Abb. 26. Laktat-Puls als Funktion der Belastung im Stufentest auf Meereshöhe (SL), in 1700 m Höhe vor und nach Akklimatisation (a, b) sowie auf Meereshöhe 4 Wochen nach dem Aufenthalt in 1700 m Höhe.

Potenzfunktion für die zweidimensionale nichtlineare Regression

Für unsere Betrachtungen haben wir zunächst das zweidimensionale Modell einer flexiblen Potenzfunktion der allgemeinen Form $Y(x) = A + B X^C$ gewählt, um den Zusammenhang zwischen der Laktatkonzentration und der Leistung bzw. der Herzfrequenz und der Leistung während einer Ergometrie zu beschreiben (Batschelet, 1980). Dabei entsprechen die Parameter A dem Y-Achsenabschnitt zum Zeitpunkt $X=0$ (Intercept, Ordinatenabschnitt) und B

dem Steigungsfaktor. Der dimensionslose Exponent C bestimmt entscheidend die Form und den Verlauf (gerade, konvex, konkav) der Kurve. In der Abbildung 27 ist die entsprechende Regressionskurve einschließlich der Vertrauensintervalle dargestellt. Die Abbildung gibt beispielhaft auch die Residuen wieder, um die Güte der Regression zu visualisieren. Die Fläche unter der Kurve (AUC) zwischen dem Beginn der Belastung und der maximalen Belastung AUC(70-280) kann als Ausmaß der Laktatproduktion („extent of lactate production“) interpretiert werden. Sie wird numerisch mit Hilfe der Trapezregel bestimmt. Darüber hinaus wurden als weitere modellunabhängige Charakteristika die Laktatkonzentration bei 70 und 280 Watt Belastung (LT-70, LT-280) definiert, wobei neben den absoluten Werten die Steigung der Laktatkonzentrationszeitkurve (Schätzmaß für „rate of lactate production“) während der Ergometrie bedeutsam ist. In der Tabelle 4 sind die Modellparameter und modellunabhängigen Größen zusammengefasst.

Eine weitere robuste Größe ist die mittlere Laktatkonzentration während der Ergometrie (C_m), die sich aus dem Mittelwert einer Funktion wie folgt ableiten lässt (Batschelet, 1980):

$$C_m(W) = \int_{70}^{280} L(W) dW / \Delta W = AUC(70-280) / \Delta W$$

Die AUC entspricht dem Integral der Laktatkonzentrations-Leistungskurve zwischen den vorgegebenen Leistungsstufen W, $\Delta W = W_{\max} - W_{\min}$. Wie für die AUC selbst wird die maximale mittlere Laktatkonzentration C_m während der ersten Ergometrie nach dem Aufstieg auf 1700 m (1700a) gemessen.

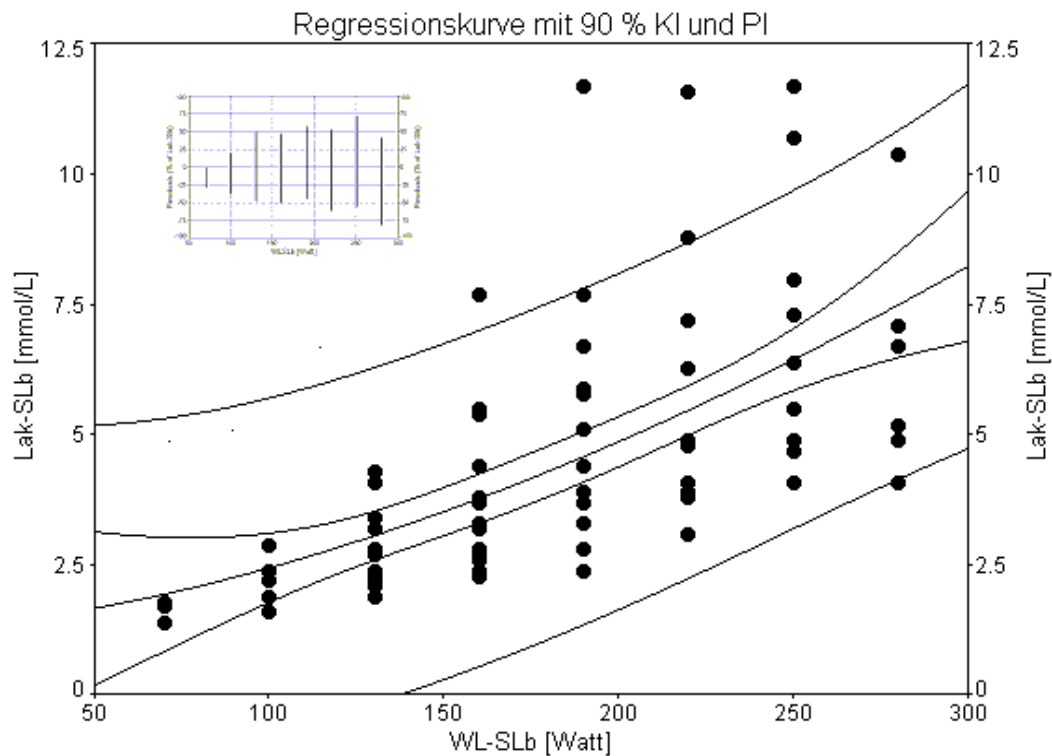


Abb. 27: Anpassung der Laktatkonzentration als Funktion der Belastungsdaten im Stufentest mittels Fahrradergometrie (SLb) an eine Potenzfunktion und 90%-Konfidenzintervalle/Prädiktionsintervalle. Der Steigungsfaktor, der Ordinatenabschnitt und der dimensionslose Exponent C (SEM) wurden zu 0,0006 mmol/L/Watt (0,003), 1,29 mmol/L (1,42) und 1,64 (0,81) bestimmt ($r^2=0,41$). Die AUC(70-280) betrug 912,3 Watt*mmol/l. Zusätzlich wurde die Verteilung der Residuen der Regression eingefügt.

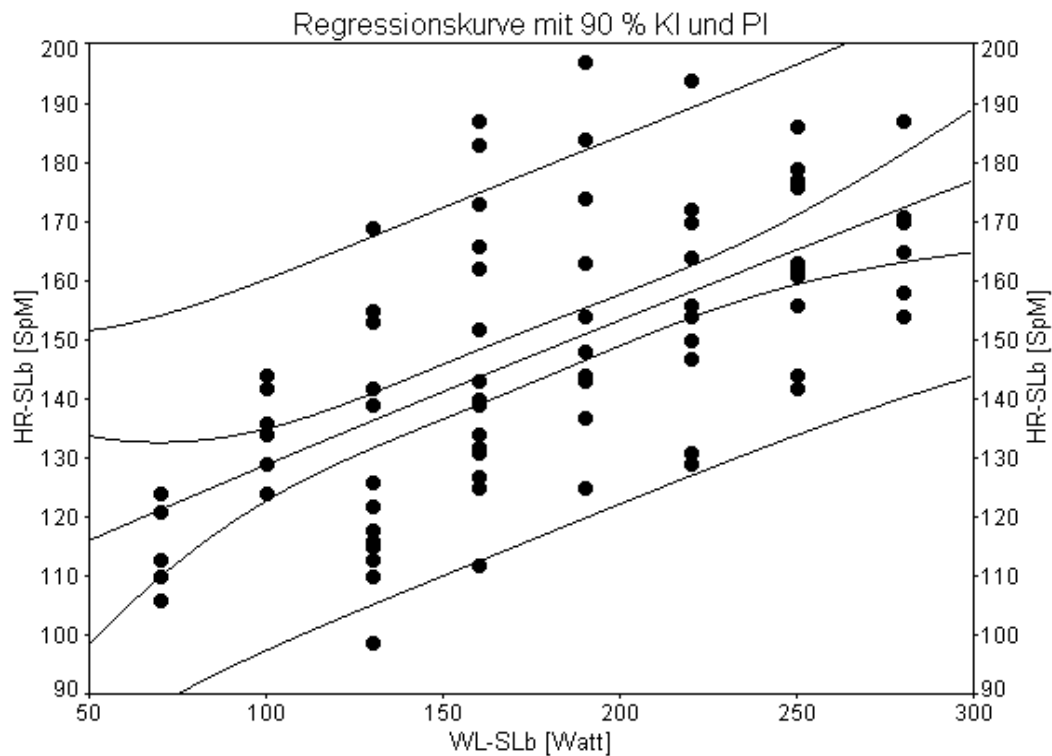


Abb. 28: Anpassung der Herzfrequenz als Funktion der Belastungsdaten im Stufentest mittels Fahrradergometrie (SLb) an eine Potenzfunktion und 90%-Konfidenzintervalle/Prädiktionsintervalle. Der Steigungsfaktor, der Ordinatenabschnitt und der dimensionslose Exponent C (SEM) wurden zu 0,35 SpM/Watt (1,68), 102,0 SpM (34,5) und 0,94 (0,76) bestimmt ($r^2=0,37$). Die AUC(70-280) betrug 30,9 kW*SpM

Ebenso wie man die Laktatkonzentrations-Leistungsbeziehung an ein Modell anpassen kann, kann auch die Herzfrequenz als Funktion der Leistung nichtlinear modelliert werden (Abb.28, Tabelle 5). In Analogie zur Laktatkonzentrations-Leistungskurve wurden neben den Modellparametern die AUC(70-280) und die Herzfrequenz bei 70 und 280 Watt definiert (HF-70, HF-280). Analog zur mittleren Laktatkonzentration C_m zeigt auch die mittlere Herzfrequenz während der Ergometrie (HF_m) einen maximalen Wert kurz nach Beginn des

Aufenthalts in 1700 m Höhe (1700a). Die Regressionen für die Bedingung 1700b (Tabelle 4 und 5) ergeben zwar ein mathematisch sinnvolles Ergebnis, es spiegelt aber nicht den physiologisch langsam monoton ansteigenden (konkaven) Verlauf wider. Dies schränkt insbesondere die Interpretation des Ordinatenabschnitts A ein, der sowohl für die Laktatkonzentration, als auch für die Herzfrequenz zu niedrig bestimmt wird.

Tabelle 4: Modellparameter für die Anpassung der Laktatkonzentrations-Leistungsdaten an eine Potenzfunktion (für alle nichtlinearen Regressionen $p < 0,05$).

	A [mmol/L]	B [mmol/L/ Watt]	C [n/n]	L-70/L-280 [mmol/L]	AUC (70-280) [Watt*mmol /L]	Cm [mmol/L]
SLa	2,24	$2 \cdot 10^{-7}$	2,99	2,30 / 6,39	759,3	3,62
1700°	1,20	0,05	0,89	3,28 / 8,40	1239,1	5,90
1700b	-2,17	0,50	0,47	1,57 / 5,02	734,3	3,50
SLb	1,29	0,0006	1,64	1,93 / 7,49	912,4	4,34

Tabelle 5

Modellparameter für die Anpassung der Herzfrequenz-Leistungsdaten an eine Potenzfunktion (für alle nichtlineare Regressionen $p < 0,05$).

	A [SpM]	B [SpM/Watt]	C [n/n]	H-70/H-280 [mmol/L]	AUC(70-280) [kWatt*SpM]	HFm [SpM]
SLa	116,3	0,38	0,89	132,4/171,3	31,9	151,9
1700a	130,3	0,008	1,53	135,8/176,3	32,3	153,8
1700b	56,1	18,6	0,31	127,0/165,7	31,4	149,5
SLb	102,0	0,36	0,94	121,1/172,2	30,9	147,1

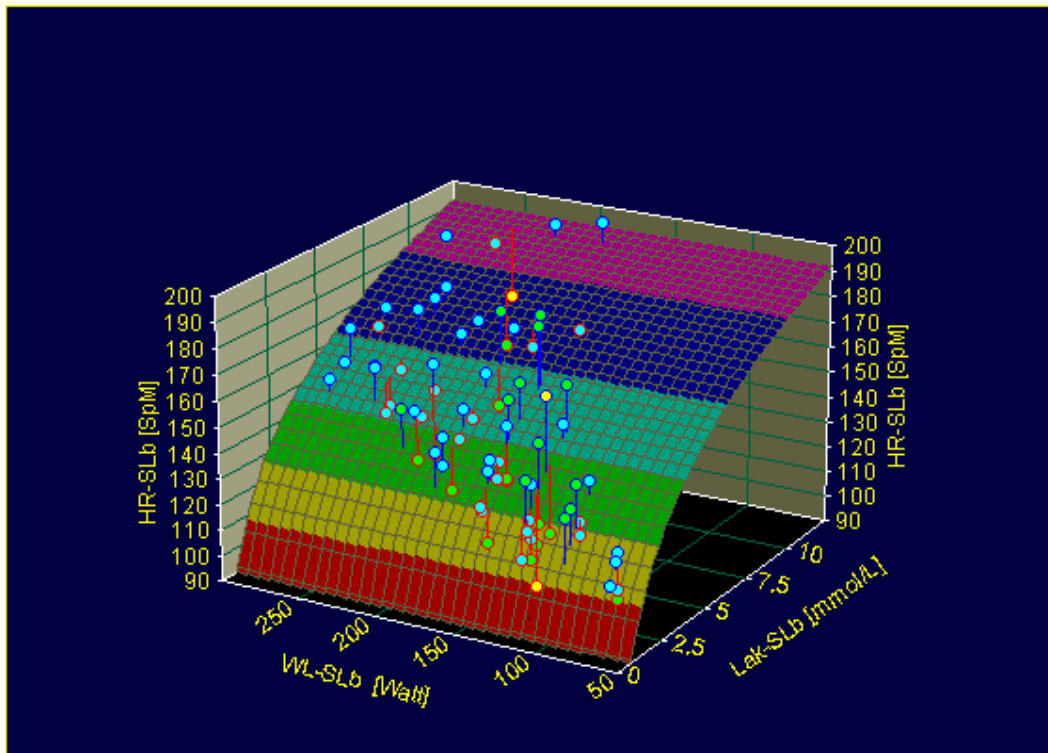


Abbildung 29: Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit zwischen den Variablen Leistung, Laktatkonzentration und Herzfrequenz (SLb) mittels einer Potenzfunktion ($r^2=0,67$; $p<0,05$). Folgende Wertetriplets lassen sich einfach ermitteln: (minimale) Leistung=70 Watt, Laktat=1,4 mmol/l, HF=111 SpM und (maximale) Leistung=280 Watt, Laktat=11,7 mmol/L, HF=189,9 SpM.

Potenzfunktion für dreidimensionale nichtlineare Regression

In einem zweiten Schritt wurde versucht, eine formale Beziehung zwischen den drei Variablen Laktatkonzentration, Herzfrequenz und Leistung aufzustellen. Für die Regression im Raum, d. h. Anpassung einer zweidimensional gebogenen Fläche („surface plot“) an eine Punktwolke im Raum, gilt grundsätzlich die gleiche Voraussetzung wie für die Regression von Y auf X. Die von uns gewählte Grundgleichung der dreidimensionalen Potenzfunktion ist komplexer als im Fall der Zweidimensionalität aufgebaut und hat die allgemeine Form:

$$Z(x,y) = A + B * X^C * D * Y^E.$$

Ein Vorteil dieser Darstellung ist, dass direkt Wertetriplets für bestimmte Belastungsstufen definiert werden können (Abb. 29).

5 Diskussion

5.1 Akuter Belastungstest

Die Blutlaktatkonzentration-versus-Zeit-Daten im akuten ergometrischen Belastungstest lassen sich durch verschiedene Funktionen, die zunächst monoton steigen, dann monoton fallen (sog. „Peak curves“), sehr gut beschreiben. Je komplexer diese Terme sind, desto schwerer ist es allerdings, die einzelnen Parameter der Gleichungen physiologisch zu interpretieren. Für praktische Zwecke konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass die vergleichsweise einfache, modifizierte Batemangleichung mit entsprechenden Gütekriterien für die

nichtlineare Regression geeignet ist. Auch wenn es theoretisch denkbar ist, durch die Zahl der Exponentialterme, d. h. die Anzahl der Kompartimente, die Kurve noch exakter an die Konzentrationszeitdaten anzupassen, hat sich das Zweikompartimentmodell auf Grund seiner überschaubaren Zahl von Parametern und deren kinetische Interpretierbarkeit bewährt. Wie alle anderen Peakkurven erlaubt auch die Batemangleichung, Kenngrößen wie maximale Konzentration C_{max} , die Zeit der maximalen Konzentration T_{max} oder die Fläche unter Kurve AUC festzulegen und definiert zusätzlich anschaulich Eliminations- und Produktions- („Absorptions-“) Konstanten. Durch einfache Umrechnungen erhält man die entsprechenden Halbwertszeiten, die verständlich und gut nachvollziehbar sind. Eine weitere anschauliche Größe, die in der Literatur (z. B. Hollmann u. Hettinger, 1990) häufig verwendet wird, ist die Zeitkonstante τ (Kehrwert der Eliminationskonstanten). Sie beschreibt die Zeit, in welcher ein Funktionswert auf 37% des Ausgangswertes gefallen ist.

Ein Problem aller Regressionsmodelle von Laktatkinetikdaten, das die Generalisierung von kinetischen Charakteristiken einschränkt, ist die fehlende Normierung von Versuchsbedingungen. Die akuten ergometrischen Belastungstests sind zwar gut standardisierbar, was den individuellen Athleten angeht, aber interindividuell auf Grund der unterschiedlichen Leistungsfähigkeit insbesondere im Hochleistungssport nicht normiert. Den betreuenden Leistungsphysiologen interessiert auch weniger die Frage, wie sich die Kenngrößen bei einer normierten Belastungsstufe verhalten, sondern vielmehr, welches Ergebnis sich bei der jeweiligen Ausbelastung einstellt. Interessiert dagegen mehr die Frage, wie sich das Leistungsvermögen in einem Kollektiv verteilt, können normierte Testbedingungen, d. h. insbesondere identische Dauer und Ausmaß der Belastung, durchaus sinnvoll sein. Sie sind Voraussetzung dafür, dass man Normwerte definiert und die Leistungsfähigkeit von

Athleten miteinander auf der Basis solcher kinetischen Modelle vergleicht. Die AUC wäre beispielsweise nur richtig zu interpretieren, wenn alle Athleten z. B. mit einer definierten Wattzahl belastet würden. Möglicherweise kann alternativ der Quotient AUC/Leistung als normierte Kenngröße herangezogen werden. Möchte man aber intraindividuell die Leistungskenndaten während eines Trainingszyklus vergleichen, bietet Auswertung von akuten Belastungstests mittels kinetischer Modelle große Vorteile, da das Problem der Normierung der Belastung entfällt.

Die Konstruktion der Laktatproduktionskurve aus der Blutkonzentrations-Zeitkurve auf der Basis einer modifizierten Batemangleichung ermöglicht einen visuellen Eindruck über die Geschwindigkeit, den zeitlichen Verlauf und das Ausmaß der Laktatproduktion. Darüber hinaus lassen sich die produzierte Laktatmenge und die Kinetik der Laktatproduktion abschätzen. Die gezeigten Beispiele belegen, dass die Produktionzeitkurve nicht nur von der Absorptionskonstanten k_a des Modells abhängt, sondern auch von der Eliminationskonstanten k_e . Um die exakt produzierte Laktatmenge MI zu erhalten, müsste das Verteilungsvolumen V_d (z. B. aus intravenösem Vorversuch) bekannt sein. Das Ausmaß der Laktatproduktion, die durch die AUC geschätzt wird, unterscheidet sich in den untersuchten Fällen um den Faktor 4. Die Differenzen der Quotienten von P_m -Werten und AUC-Werten verwundert nicht, wenn man bedenkt, dass sich die AUC sowohl aus Produktions- und Eliminationsvorgängen zusammensetzt, während die P_m die eliminative Komponente weitgehend ausschließt. Während das Maximum der Laktatproduktionskurve etwas über die gebildete Laktatmenge aussagt, ist der Verlauf der Kurve ebenfalls informativ. Leistungsstarke Sportler produzieren nicht nur mehr Laktat sondern die Laktatproduktionskurve erreicht auch später ein Plateau, wobei sehr wahrscheinlich Verteilungsprozesse, wie sie in der Pharmakologie be-

kannt sind, eine Rolle spielen. Diese Phänomene hängen von den Kompartimenten (Verteilungsräumen), den Verteilungskoeffizienten oder den eingesetzten Dosen ab und sind ohne Kenntnis der Konzentrationen in peripheren Kompartimenten schwer zu interpretieren. Von Laktat weiß man, dass es, vorausgesetzt ausreichend hohe Spiegel werden erreicht, in das ZNS übertritt und dort Panikattacken auslösen kann (Liebowitz et al., 1985). Es ist also durchaus denkbar, dass die Rückverteilung von Laktat aus lipophilen Kompartimenten für das verzögerte Erreichen des Plateaus bei insgesamt hoher Gesamtlaktatproduktion mit verantwortlich zeichnet. An dem theoretischen Konzept müssen keine Abstriche gemacht werden. Vielmehr muss man sich bewusst machen, dass sich alle Konzentrationsmessungen auf das Blutkompartiment beziehen. Dies gilt für die einfache Laktatkonzentration genauso wie für alle davon abgeleiteten Größen. Zusammenfassend bietet die kinetische Auswertung von Laktat-Konzentrations-Zeitkurven den Vorteil, eine Aussage über Elimination und Produktion zu machen. Die Modellparameter können zur Konstruktion von Produktionskurven herangezogen werden und so beide Prozesse graphisch dargestellt werden.

Eine aus kinetischer Sicht ähnliche Situation mit klinischer Bedeutung ist der Laktatischämietest (Hufschmid und Lücking, 1999; Schrank, 2000), wobei die fehlenden Werte im aufsteigenden Teil der Batemankurve die Interpretation schwieriger machen, als dies für den akuten Belastungstest gilt. Koch et al. (2002) konnten aber zeigen, dass die Anwendung von pharmakokinetischen Modellen auf den zeitlichen Verlauf der Laktat- und Ammoniakkonzentrationen möglich ist.

5.2 Vorderarm-Ischämietest

Der Laktatischämietest ist ein einfaches Verfahren, um vor allem den Glukosestoffwechsel des Muskels und die Funktion der Myoadenylat-Deaminase zu beurteilen. Laktat- und Ammoniakbestimmungsmethoden stehen praktisch in jedem Kliniklabor zur Verfügung (Livingstone et al., 2001; Pourmand, 2000). Im Gegensatz zum akuten ergometrischen Belastungstest besteht beim Ischämietest nur bedingt die Möglichkeit, das Ausmaß der Laktatproduktion auf die erbrachte Leistung zu normieren, da die Ergebnisse von der Mitarbeit des Probanden abhängen. Der Einsatz von Ballon-Vigorimetern (Schränk, 2000) für Forschungszwecke ist denkbar, würde aber in der Praxis ein einfaches ubiquitär praktikables Verfahren erheblich verkomplizieren. Ein Kompromiß wäre, vor Beginn der Testserie die maximale Kraft der Unterarmmuskulatur mit Hilfe einer Blutdruckmanschette zu dokumentieren und über die Frequenz der Faustschlussmanöver die erbrachte Leistung zu schätzen. Die Motivation des Probanden oder Patienten ist unabhängig von der angewandten Methodik der entscheidende Faktor.

Die Blutprobenabnahme des konventionellen Laktatischämietests erlaubt, eine einfache nichtlineare Regression (Typ: Summe von Exponentialkurven) zu berechnen. Prinzipiell sind auch andere mathematische Funktionen, die durch einen monotonen Anstieg, ein Maximum und einen monoton fallenden Teil (Typ: „pulse curves“) charakterisiert werden, für die nichtlineare Regression der Laktatkonzentrations- bzw. Ammoniakkonzentrationsverläufe geeignet. Praktische Nachteile sind aber, dass solche Gleichungen oft mehr als 4 Parameter aufweisen und diese Parameter nur eingeschränkt physiologisch interpretiert werden können. Gerade die Tatsache, dass die Batemangleichung erlaubt, Größen wie Halbwertszeit, t_{max} oder C_{max} zu kalkulieren, die in die

Pharmakokinetik Eingang gefunden haben, ist für die Auswertung von Vorteil. Mit zwei Exponentialtermen lassen sich sowohl die Laktat- bzw. die Ammoniakproduktion als auch deren Elimination anschaulich beschreiben.

Der ansteigende Schenkel der Kurve im Laktatishämietest ist dabei durch die Regression weniger gesichert als die Eliminationshalbwertszeit, da diese nach den bisherigen Versuchsprotokollen meist nur durch zwei Punkte definiert wird. Unsere experimentellen Daten zeigen, dass 1 bis 2 zusätzliche Blutabnahmen genügen würden, um den Anstieg der Laktat- bzw. Ammoniak-Zeitkurven noch sicherer zu bestimmen. Praktikabel wäre z. B. eine zusätzliche Blutabnahme 30 Sekunden nach Beginn des Faustschlussmanövers. Gerade um Laktatkurven in der Diagnostik von Myopathien detailliert auswerten zu können, wäre es von Vorteil, wenn die Phase der Laktatproduktion noch besser charakterisiert würde (Koch et al., 2002).

5.3 Dauerleistungstest

Die oben beschriebenen Vorteile lassen sich problemlos auf die sigmoidalen Kurven, wie sie beim Dauerleistungstest konstruiert werden, übertragen. Sie bieten prinzipiell die Möglichkeit, gut reproduzierbare Kenngrößen zu definieren. Sigmoidale Kurvenverläufe, wie z. B. die Hill-Kurve oder das Emax-Modell bieten sich für die Praxis an, da diese Modelle und deren graphische Darstellung in der Physiologie und Pharmakologie etabliert sind. Die sigmoidale Kurvenform impliziert, dass sie prinzipiell asymptotisch auf einen maximalen Grenzwert (steady state) zuläuft und pharmakokinetisch am ehesten mit einer parenteralen Dauerinfusion zu vergleichen ist, die der nach Integration erhaltenen Grundgleichung entspricht: $C(t) = C_{ss} (1 - \exp(-k_e \cdot t))$, wobei C_{ss} der Steady-state-Konzentration entspricht. In dem Term C_{ss} (oder BL_{ss}) sind

die Infusionsrate k_0 („Stoffmenge pro Zeiteinheit“; „Laktat-Produktionsrate“), das Verteilungsvolumen V_d („fiktiver Verteilungsraum des Laktats“) und die Eliminationskonstante k_e wie folgt enthalten: $C_{ss} = k_0 / V_d * k_e$. Der Nenner kann auch als Clearance („von Laktat befreites Kompartiment“) interpretiert werden (Klotz, 1979). Formal lassen sich alle im Dauerleistungstest wichtigen kinetischen Charakteristiken schätzen, wie dies vom Akutversuch bekannt ist. Voraussetzung ist aber auch im Fall des Dauerleistungstests, dass das Verteilungsvolumen bekannt ist. In Bezug auf die AUC gilt im Dauerleistungstest die Einschränkung, dass diese von der Testdauer („Infusionsdauer“) abhängt, und nur mit dieser zusammen angegeben zu vergleichen ist. Wenn man ein Dosierungsintervall (Abstand zwischen zwei akuten Belastungstests; in der Pharmakokinetik häufig mit τ bezeichnet) vorgeben würde, könnte man die Flächen unter den Kurven mittels des Prinzips der korrespondierenden Flächen nach Dost (Ritschel, 1973) in Beziehung setzen: Die AUC während eines Versuchsintervalls entspräche dann der AUC eines Dauerleistungstests von der Dauer des Versuchsintervalls. Ob dieses pharmakokinetische Konzept (z. B. ist der Begriff „Dosis“ dem Begriff „Belastung“ analog?) auf die Laktatkinetik übertragbar ist, könnte mittels Crossover-Studien untersucht werden.

5.4 Akuter Belastungstest in moderater Höhe

Potenzfunktionen sind grundsätzlich geeignet, einen funktionalen Zusammenhang zwischen Laktatkonzentration und Herzfrequenz einerseits bzw. der Belastungsstufe während der Ergometrie andererseits zu beschreiben. Als zusätzlicher Parameter wurde der Laktat-Puls, d. h. die auf die Herzfrequenz normierte Laktatkonzentration eingeführt.

Während die modellabhängigen Parameter eine physiologische Interpretation des Kurvenverlaufs voraussetzen, sind modellunabhängige Größen wie die AUC (70-280) oder Laktatkonzentrationen bei definierten Belastungsstufen (z. B. LT-70) relativ unabhängig vom Kurvenverlauf und der Verteilung der Merkmalsausprägungen. Der Vorteil der mittleren Konzentration C_m (bzw. HF_m) gegenüber der AUC besteht darin, dass diese erstens eine vertraute Einheit besitzt und zweitens (relativ) unabhängig von den Leistungsstufen ist. Die 3-dimensionale funktionale Darstellung der Abhängigkeit zwischen den Variablen Laktat, Herzfrequenz und Belastung erlaubt die Bestimmung von Wertetriplets und damit den direkten Vergleich zwischen Herzfrequenz und Laktat für eine bestimmte Belastungsstufe. Der Laktatpuls differiert je nach Versuchsbedingung substantiell. Auffallend ist jedoch, dass kurz nach dem Aufstieg die pro Herzschlag höchsten Laktatkonzentrationen gemessen werden. Um die Bedeutung des Laktatpulses sicher beurteilen zu können, sind allerdings noch weitere Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen notwendig.

Einen Vergleich mit Untersuchungen zum Höhentraining gestatten die moderate Höhe und der Studienablauf nur eingeschränkt. Erwarten würde man entsprechend dem Laktatparadox niedrige Laktatspiegel in der Ergometrie nach Adaptation an die Umgebung im Hochgebirge (Hochachka et al., 2002; Lundby et al., 2000; Pronk et al., 2003). Vereinbar mit dieser Hypothese sind kurzfristig erhöhte Laktatwerte nach dem Aufstieg, also vor der Akklimatisation an das Hochgebirgsklima, wie sie von Brooks und Mitarbeitern (1998) in einer Höhe von 4300 m beschrieben wurden. Ein ausgeprägter Anstieg der Herzfrequenz zu Beginn des Höheng Aufenthalts wäre ebenfalls als physiologische Reaktion zu interpretieren (Nishihara et al., 1998).

Die Laktatkonzentration zeigt in der Tat die niedrigsten absoluten Werte, das geringste Ausmaß der Produktion (AUC) und den geringsten Anstieg nach Abschluss eines mäßig intensiven Trainings in der Höhe. Etwas weniger deutlich trifft diese Beobachtung auch für das Verhalten der Herzfrequenz während der Ergometrie zu, wobei die kardialen Effekte auch nach dem Höhengedächtnis bei der Ergometriekontrolle (SLb nach 4 Wochen) noch nachweisbar sind. Sowohl in Bezug auf das Laktat, als auch in Bezug auf die Herzfrequenz finden sich die maximalen Werte in Einklang mit den Daten in der Literatur kurz nach dem Aufstieg. In diesem Fall ist die Potenzfunktion ebenso wie z. B. die Exponentialfunktion nur sehr eingeschränkt mit den anderen Versuchsbedingungen zu vergleichen. Vielmehr könnten die Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass nach dem Aufstieg der Metabolismus und die kardiale Physiologie sich vorübergehend grundsätzlich ändern, wobei das System auf Belastung initial viel empfindlicher zu Beginn der Belastung reagiert.

6 Schlußfolgerung

Sowohl mechanistische als auch empirische kinetische Modellgleichungen lassen sich auf Laktatkinetikkurven, die durch akute ergometrische Belastungstests, Dauerleistungstests oder den Vorderarm-Ischämietest gewonnen werden, anwenden. Sie erleichtern die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch charakteristische Kenngrößen und unterstützen die Standardisierung der Leistungsdiagnostik.

7. Literatur

Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg MB, Vega D., Rackow EC: Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Critical Care Medicine* 17, (1989) 870-873

Batschelet E: Einführung in die Mathematik für Biologen, pp. 292-331, (1980), Springer Verlag, Heidelberg

Box G, Draper N: Empirical Model Building and Response Surfaces. Wiley and Sons, New York 1987

Brookes GA: Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 17 (1985) 22-31

Brooks GA, Wolfel EE, Butterfield GE et al.: Poor relationship between arterial (lactate) and leg net release during exercise at 4,300 m altitude. *Am J Physiol* 275 (4 Pt 2) (1998) R1192-R1201

Endrenyi L, Fritsch S, Yan W: C_{max}/AUC is a clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigations of bioequivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 10 (1991) 394-399

Fabian K, Schlegel D, Zerbes H: Erfahrung bei der Trainingssteuerung mit dem Parameter Serumkreatinkinase. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 43 (1992) 350-358

Fishbein WN, Foellmer JW, Davis JI: Medical implications of the lactate and ammonia relationship in anaerobic exercise. *Int J Sports Med* 11 (1990) Suppl 2, S91-S100

Freund H, Zouloumian P: Lactate after exercise in man. Evolution kinetics in arterial blood. *Europ J Appl Physiol* 46 (1981) 121-133

Freund H, Zouloumian P: Lactate after exercise in man. IV. Physiological observations and model predictions. *Europ J Appl Physiol* 46 (1983) 171-176

Green HJ, Fraser IG: Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 20 (1987) 55-59

Haller RG, Bertocci LA: Exercise evaluation of metabolic myopathies. In: *Myology* - Kap. 33, Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). McGraw-Hill, New York 1994, pp. 807-821

Heck H, Beckers K., Lammerschmidt W, Pruin E, Hess G, Hollmann W: Bestimmbarkeit, Objektivität und Validität der Conconi-Schwelle auf dem Fahrrad-Ergometer. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 40 (1989) 388-402

Hochachka PW, Beatty CL, Burelle Y et al.: The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol Sci* 17 (2002) 122-126

Hofmann P, Lamprecht G, Schwabberger G, Pokan R, v. Duvillard SP: Einfluß unterschiedlicher Diätformen auf die Laktatleistungskurve im akuten ergo-

metrischen Belastungstest und das Laktatverhalten bei Dauerbelastung auf dem Fahrradergometer - Eine Einzelfallstudie. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 49, (1998) 82-87

Hollmann W, Hettinger T: Sportmedizin, Schattauer Verlag, Stuttgart 1990

Hufschmidt A, Lücking CH: Neurologie Compact. Leitlinien für Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart 1999, pp. 290-294

Jerusalem F: Muskelerkrankungen – Klinik – Therapie – Pathologie. Thieme, Stuttgart 1979, pp. 99-108

Jerusalem F, Zierz S: Muskelerkrankungen. Thieme, Stuttgart 1991

Karlson P: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme, Stuttgart 1974

Karlson P, Gerok W, Groß W: Pathobiochemie. Thieme, Stuttgart 1977, pp. 16-34 und 118-126

Kibele A: Bedingungsfaktoren von Kraft- und Ausdauerleistung. Beiträge zur Sportwissenschaft Bd. 2. Harri Deutsch, Frankfurt 1995, pp. 118-133

Koch HJ, Uyanik G, Raschka C, Schweizer J: Charakterisierung von Laktat- und Ammoniakkonzentrations-Zeitkurven im Unterarm-Ischämietest durch die Bateman-Gleichung bei gesunden Probanden. Neurologie und Rehabilitation 8,2 (2002) 80-83

Klotz U: Klinische Pharmakokinetik, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1979

Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Levitt M, Dillon D, Levy G et al.: Lactate Provocation of Panic Attacks. *Arch Gen Psychiatry* 42 (1985) 709-719

Livingstone C, Chinnery PF, Tunbull DM: The ischemic lactate-ammonia test. *Ann Clin Biochem* 38 (2001) 304-310

Lundby C, Satlin B, van Hall G: The “lactate paradox”, evidence for a transient change in the course of acclimatization to severe hypoxia in lowlanders. *Acta Physiol Scand* 170 (2000) 265-269

Mader A, Liesen H, Heck H, Philippi H, Rost R, Schürch P, Hollmann W: Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. *Sportarzt und Sportmedizin* 4 (1976) 80-112

McMaster WC, Stoddard T, Duncan W: Enhancement of blood lactate clearance following maximal swimming. *Am. J. Sports Med.* 17 (1989) 472-477

Motulsky H, Christopoulos A: Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. Graph Pad, San Diego 2003, pp. 13-46

Nishihara F, Shimada H, Saito S: Rate pressure product and oxygen saturation in tourists at approximately 3000 m above sea level. *Int Arch Occup Environ Health* 71 (1998) 520-524

Newsholme EA, Leach AR: *Biochemistry for the Medical Sciences*. John Wiley, New York 1983, pp. 370 pp.

Nuhn P, Hofmann H-J: Molekulare Wirkungsmechanismen von Pharmaka, Akademie-Verlag, Berlin 1984

Pansold B, Zinner J: Die Laktat-Leistungskurve - eine Analyse und Interpretationsmodell der Leistungsdiagnostik im Schwimmen. In: Stellenwert der Laktatbestimmung in der Leistungsdiagnostik; Clasing D., Weicker H., Böning D (eds), pp. 47-64 (1994), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Pourmand R: Metabolic myopathies. A diagnostic evaluation. Neurol Clin 18 (2000) 1-13

Proelss HF, Wright BW: Rapid determination of ammonia in a perchloric acid supernate from blood by use of an ammonia specific electrode. Clin. Chem. 19 (1973) 1192-1169

Pronk M, Tiemessen I, Maarten DW et al.: Persistence of the lactate paradox over 8 weeks at 3800 m. High Altitude Medicine and Biology 4 (2003) 431-443

Riggs JE, Schochet SS, Webb RW: Exertional myalgia syndrome associated with diminished serum ammonia elevation in ischemic exercise testing. Mil Med 164 (1999) 663-665

Ritschel WA: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart 1973, pp. 102-104

Schrank B: Neurodiagnostik: Laktat-Ischämietest. Neurodate 3 (2000) 17-18

Seber G, Wild F: Non-linear Regression, (1989), John Wiley, New York

Stegemann J.: Leistungsphysiologie. Physiologische Grundlagen der Arbeit und des Sports, (1991), Thieme Verlag, Stuttgart

Thomas L.: Lactat. In: Labor und Diagnose; Thomas, L. (Hrsg.). TH Books, Frankfurt 1998, pp. 164-170

Toffaletti J, Hammes ME, Gray R, Lineberry B, Abrams B: Lactate measured in diluted and undiluted whole blood and plasma: Comparison of methods and effects of hematocrit. Clin. Chem. 38 (1992) 2430-2434

Werner J: Medizinische Statistik - Eine praktische Anleitung für Studierende, Ärzte und Biologen. Urban Schwarzenberg, München 1984, pp. 40-56

Zar JH: Biostatistical Analysis. Prentice Hall International. Englewood Cliffs 1984

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
AUC(0-tx)	AUC zwischen t=0 and t=x
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
Cm	mittlere Konzentration
Co	Ruhelaktatkonzentration
EC50	Effective concentration 50%
HF-X	Herzfrequenz bei einer Leistung von X Watt
IMP	Inositolmonophosphat
Ke	Eliminationskonstante (Pharmakokinetik)
Le, Lp	Eliminations- und Produktionskonstanten
LT-X	Laktatkonzentration bei einer Leistung von X Watt
MI	gesamte Laktatmenge (produziertes Laktat)
SL	Sea level
P	Leistung
Pm	maximale Leistung
Te, Tp	Eliminations- und Produktionshalbwertszeiten
Vd	Verteilungsvolumen
W	Watt, Leistung